

Aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie und  
Röntgendiagnostik in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. Friedhelm Heß

---

IN VITRO VERSUCHE ZUR PATHOGENESE DES  
RÖNTGENKONTRASTMITTEL-ZWISCHENFALLS

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
dem Fachbereich Humanmedizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

KLAUS FEES  
aus Worms

Marburg 1978

---

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie und  
Röntgendiagnostik in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. Friedhelm Heß

---

IN VITRO VERSUCHE ZUR PATHOGENESE DES  
RÖNTGENKONTRASTMITTEL-ZWISCHENFALLS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

KLAUS FEES

aus Worms

Marburg 1978

---

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Universität Marburg am 31. März 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Friedrich Neurath

Referent: Prof. Dr. Friedhelm Hess

Correferent: Prof. Dr. Hans Georg Grundner

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| I. Einleitung + Vorwort                    | 1  |
| 1. Geographische Grundlagen                | 1  |
| 2. Jahreszeiten                            | 2  |
| 3. Klima-Charakteristika                   | 3  |
| 4. Vegetation                              | 4  |
| 5. Faunistische Zusammenfassung            | 5  |
| II. Ökologische Struktur der Landschaft    | 6  |
| III. Biologische Zusammenfassung           | 7  |
| IV. Flora- und Faunabildung                | 8  |
| 1. Pflanzen- und Tierwelt                  | 8  |
| 2. Tierwelt                                | 9  |
| 3. Pflanzen                                | 10 |
| 4. Tiere                                   | 11 |
| 5. Vögel, Fische, Insekten, etc.           | 12 |
| 6. Zusammenfassung                         | 13 |
| 5. Zusammenfassung und die Zusammenfassung | 14 |
| 6. Zusammenfassung und Zusammenfassung     | 15 |
| 1. Zusammenfassung                         | 16 |
| 2. Zusammenfassung                         | 17 |
| 3. Zusammenfassung                         | 18 |
| 4. Zusammenfassung                         | 19 |
| VII. Zusammenfassung                       | 20 |
| VIII. Zusammenfassung                      | 21 |
| IX. Zusammenfassung                        | 22 |



## INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| I. Einleitung - statistische Angaben      |    |
| 1. Cholecysto-Cholangiographie            | 1  |
| 2. Intravenöse Urographie                 | 2  |
| 3. Angio-Cardiographie                    | 3  |
| 4. Aortographie                           | 3  |
| 5. Periphere Arteriographie               | 3  |
| II. Chemische Struktur der Kontrastmittel | 5  |
| III. Metabolismus der Kontrastmittel      | 13 |
| IV. Nebenwirkungen der Kontrastmittel     |    |
| 1. Allgemeine Nebenwirkungen              | 14 |
| 2. Lokalisierte Nebenwirkungen            | 14 |
| Leber                                     | 14 |
| Nieren                                    | 15 |
| Lunge                                     | 15 |
| Herz, Kreislauf, Blut                     | 16 |
| Zentralnervensystem                       | 18 |
| 3. Nebenwirkungen und das Allergiekonzept | 19 |
| V. Material und Methoden                  |    |
| 1. Trypsinbestimmung                      | 21 |
| 2. Calciumbestimmung                      | 24 |
| 3. Thrombozytenzählung                    | 26 |
| VI. Ergebnisse                            | 29 |
| VII. Diskussion                           | 55 |
| VIII. Zusammenfassung                     | 66 |
| IX. Literaturverzeichnis                  | 68 |



## I. Einleitung:

Die jodhaltigen Röntgenkontrastmittel sind aus der heutigen Röntgendiagnostik nicht mehr wegzudenken. Trotzdem darf man nicht übersehen, daß die leider immer wieder auftretenden Unverträglichkeitsreaktionen pathogenetisch noch nicht eindeutig und befriedigend geklärt sind.

So findet man nebeneinander eine Vielzahl von Bezeichnungen für diese Reaktion, z.B. Idiosynkrasie, toxische Reaktion, Allergie, dysregulative Allergie und anaphylaktoidische Reaktion. Dies ist ein Hinweis darauf, daß wohl letztlich das Verständnis der zugrunde liegenden Reaktionen noch lückenhaft ist und dringender Klärung bedarf.

Noch deutlicher wird die Notwendigkeit der Beschäftigung mit diesen Abläufen, wenn man sich die Statistiken über Letalität und Morbidität der Kontrastmitteluntersuchungen durchsieht.

### 1. Cholecysto-Cholangiographie:

Nach Meisel ( 102 ) liegt die Letalitätsquote bei 3 von 1 Mio. Untersuchungen für die intravenöse Cholegraphie. Schwere Allgemeinerscheinungen beschreibt er bei 5 von 1000 Anwendungen. Von 7 letalen Fällen bei 4 900 000 Untersuchungen berichtet Herms ( 56 ).

Kerp ( 62 ) untersuchte 500 Patienten mit Jodipamid und berichtet von 46% leichten bis schweren Nebenwirkungen und keinem Todesfall. Die Nebenwirkungen werden beschrieben a) als leicht, wie Übelkeit, Brechreiz, Hitzegefühl, Kopfschmerzen und Schwindel, b) als mittelschwer, wie Husten, Pruritus, Niesen und lokalisierte Exantheme, sowie

c) als schwer, wie Erbrechen, Schüttelfrost, generalisierte Exantheme, Dyspnoe, abdominelle und Herz-Kreislaufsymptome.

## 2. Intravenöse Urographie:

Nach Gillenwater ( 46 ) muß man bei 10% der intravenösen Urographien mit Nebenwirkungen und bei 8 von 1 Mio. Anwendungen mit letalem Ausgang rechnen.

Meisel ( 102 ) nennt eine Letalitätsrate von 10 auf 1 Mio. Untersuchungen. Pendergrass ( 108 ) berichtet sehr detailliert über die Todesfälle während intravenöser Urographien. Seine multiklinische Studie erfasst die Sofort-todesfälle bei 3 831 850 Urographien in den Vereinigten Staaten im Zeitraum von 1942 bis 1952. Es wurden insgesamt 32 Todesfälle beobachtet, wovon 25 während oder direkt nach Injektion des Kontrastmittels auftraten.

An Symptomen unter denen der sofortige Exitus eintrat beschreibt er folgende (nach Häufigkeit geordnet):

|              |    |
|--------------|----|
| Dyspnoe      | 11 |
| Krämpfe      | 10 |
| Cyanose      | 7  |
| Schock       | 2  |
| Stenocardien | 1  |

Bei einzelnen Patienten wurden mehrere Symptome gleichzeitig beobachtet. Die Letalitätsrate betrug 8 pro 1 Mio. Untersuchungen, wobei 6,5 pro 1 Mio. als Soforttodesfälle bezeichnet werden.

In einer weiteren Arbeit von Pendergrass ( 109 ), die den

Zeitraum von 1953 - 1957 erfaßt, wurden bei 5 194 000 Urographien 69 Todesfälle beobachtet, wovon 31 Soforttodesfälle waren. Hieraus wird eine Gesamtmortalitätsrate von 13,5 auf 1 Mio. und eine Soforttodesrate von 6 auf 1 Mio. Untersuchungen errechnet.

### 3. Angio-Cardiographien:

Eine Studie von Krovetz (68) erfaßt 748 Säuglinge und Kinder bei denen thorakale Aortogramme, selektive Angiocardiogramme und Coronarographien vorgenommen wurden.

Er berichtet von einer Gesamtlethalität von 2,3%.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern war die Sterblichkeit am höchsten, bei Säuglingen unter einem Monat lag sie bei 8,1%, bei Kindern über einem Jahr trat kein Todesfall auf. Man muß allerdings beachten, daß die Letalität mit der Schwere der vorbestehenden Erkrankung korreliert und die durch die Untersuchungstechnik verursachten Todesfälle beinhaltet.

### 4. Aortographie:

Nach Santos (121), der 500 translumbale Aortographien erfaßt hat, liegt die Letalität bei 0,8%. McAfee (99) nennt für 13 200 translumbale Aortographien eine Letalitätsrate von 0,28%.

### 5. Periphere Arteriographie:

Bei der Sammelstatistik von 61 600 Kontrastmitteluntersuchungen der peripheren Arterien findet Toniola (142)

eine Letalität von 0,06%.

Die Ergebnisse der großen multiklinischen Sammelstatistiken zeigen Differenzen, die nach Herms (56) auf verschiedenen formalen Ursachen beruhen:

1. nur teilweise Beantwortung der Fragebogen
2. mangelhafte Aufzeichnung der verschiedenen Zwischenfälle
3. hohe Dunkelziffer wegen möglicher forensischer Komplikationen

Im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes der letalen Zwischenfälle steht der schwere Kollaps, begleitet oder gefolgt von einem Lungenödem. Seltener sind cerebrale Krämpfe (Herms 56).

Kerp (62) weist in seiner Veröffentlichung auf die großen Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei gleicher Applikationsart verschiedener Kontrastmittel hin. Am häufigsten sind Nebenwirkungen bei Jodipamid (46%), gefolgt von Diatrizoat (10,6%) und Jothalamat (6,9%). Gleich ist dagegen der Charakter der Nebenwirkungen.

Hier wird deutlich, daß das Auftreten der Zwischenfälle außer von der Applikationsart bzw. Menge maßgeblich von der chemischen Struktur abhängen muß. So liegt die  $LD_{50}$  der Nieren- und Gefäßkontrastmittel zwischen 11 - 15g/kg Körpergewicht, die  $LD_{50}$  der Gallenkontrastmittel zwischen 3 - 6g/kg Körpergewicht.

## II. Chemische Struktur der Kontrastmittel

Heute werden fast ausschließlich trijodierte organische Verbindungen als Kontrastmittel benutzt, die als Natrium-, Calcium-, Magnesium- oder Methylglucamin-(=Megluminsalze) oder als eine Mischung dieser Salze vorliegen.

Nachfolgend werden die gebräuchlichsten Kontrastmittel durch ihre jeweilige Strukturformel, ihren Generic name, ihr Molekulargewicht sowie einige, als Beispiele gedachte Handelsnamen beschrieben.

### 1. Lebergängige Kontrastmittel:

N,N-Adipin-di (3-amino-2,4,6-Trijod-Benzoesäure)

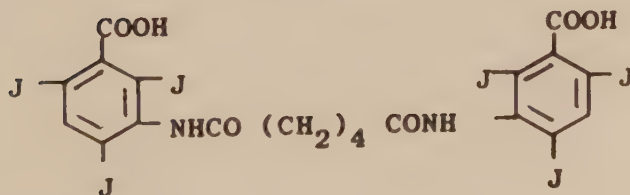
Molekulargewicht: 1530 (Megluminsalz)

Generic name: Jodipamid

Handelspräparate: Meglumin-Jodipamid

Biligradin "Schering"

Strukturformel:



N,N-Oxydiacetyl-bis-3-amino-2,4,6-Trijodbenzoesäure

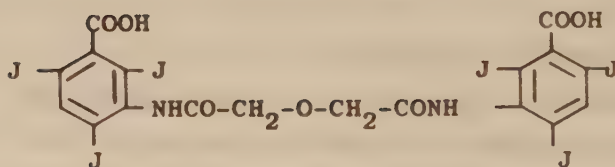
Molekulargewicht: 1518 (Megluminsalz)

Generic name: Joglycamid

Handelspräparate: Meglumin-Joglycamid

Biligram "Schering"

Strukturformel:



## 2. Nierengängige Kontrastmittel:

N,N-Diacetyl-3,5-diamino-2,4,6-Trijodbenzoesäure

Molekulargewicht: 635 (Natriumsalz)

809,2 (Megluminsalz)

Generic name: Amidotrizoat, Diatrizoat

Handelspräparate: Natrium-Amidotrizoat

Hypaque "Winthrop"

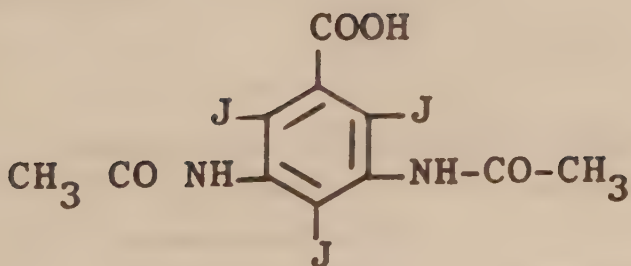
Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (10:66)

Urografin "Schering"

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (40:18)

Urovison "Schering"

Strukturformel:



### 3-Acetylamino-2,4,6-Trijodbenzoesäure

Molekulargewicht: 578,9 (Natriumsalz)  
752,1 (Megluminsalz)

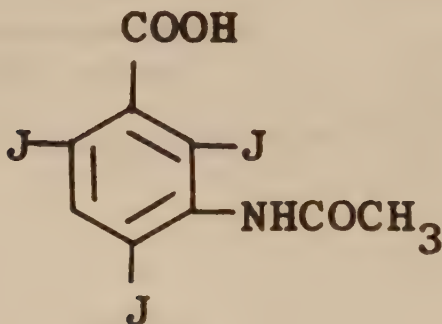
Generic name: Acetrizoat

Handelspräparate: Natrium-Acetrizoat

Urokon "Mallinckrodt"

Vesamin "Byk Gulden"

Strukturformel:



### 3-Acetamido-5-Acetamidomethyl-Trijodbenzoesäure

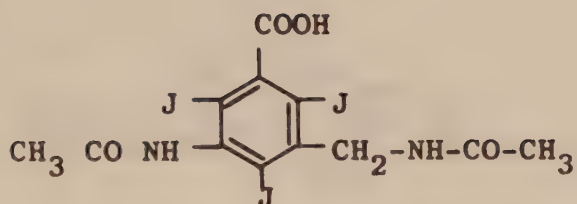
Molekulargewicht: 649,9 (Natriumsalz)  
823,2 (Megluminsalz)

Generic name: Jodamid

Handelspräparat: Natrium-Jodamid

Uromiro 300 "Bracco"

Strukturformel:



5-Acetamido-2,4,6-Trijod-N-Isophthalamat

Molekulargewicht: 635,9 (Natriumsalz)  
809,2 (Megluminsalz)

Generic name: Jothalamat

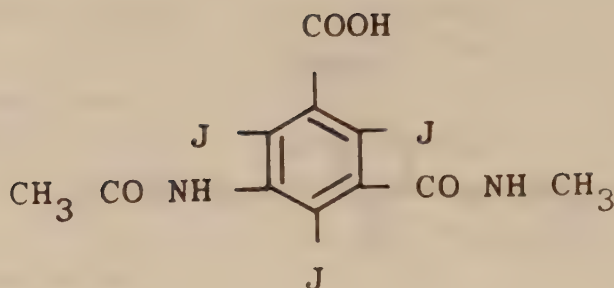
Handelspräparate: Natrium-Jothalamat

Conray 80 "Byk Gulden"

Meglumin-Jothalamat

Conray 60 "Byk Gulden"

Strukturformel:



3-Acetamido-2,4,6-Trijod-5-(N-Methylacetamido)-Benzoessäure

Molekulargewicht: 823,2 (Megluminsalz)

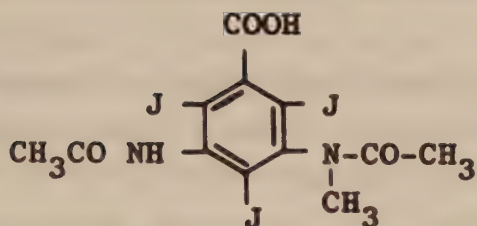
1293,9 (Calciumsalz)

Generic name: Metrizoat

Handelspräparat: Calcium/Meglumin-Metrizoat

Ronpacon 280 "Cilag"

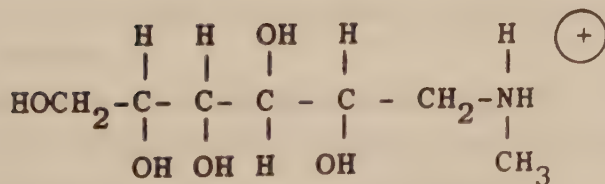
Strukturformel:



Methylglukamin-Anion (=Meglumin)

Molekulargewicht: 196

Strukturformel:



Die nierengängigen Kontrastmittel werden zur Angiographie, Angiocardiographie und selektiven Organdarstellung verwendet.

Die aufgeführten Präparate erheben nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, sie sind nur ein Ausschnitt aus der großen Zahl der angebotenen Kontrastmittel.

### III. Metabolismus der Kontrastmittel:

Alle lebergängigen Kontrastmittel weisen in ihrer Strukturformel einen unvollständig substituierten Benzolring auf, der für die Eiweißbindung der Kontrastmittel entscheidend ist. Der Hauptanteil der Eiweiße ist Albumin, wodurch die glomeruläre Filtration in der Niere verhindert, die Ausscheidung über die Galle (80-90%) jedoch gefördert wird, da dies die Bindung an die leberzelleigenen Proteine begünstigt (Lasser 80; Sokoloff 134).

Meiisel (102) vermutet für den Transport des Kontrastmittels vom Blutplasma in die Lebercanaliculi folgenden Ablauf:

1. Lösung des Kontrastmittels vom Albumin in den Disse'schen Spalten.
2. Diffusion der freien Kontrastmittel durch die Zellmembran.
3. Bindung an die zytoplasmatischen Proteine Y und Z.
4. Intracelluläre Entkoppelung am endoplasmatischen Retikulum.

Bei oralen Gallekontrastmitteln erfolgt hier die Glucuronidierung zur Erzielung der Wasserlöslichkeit.

5. Ausscheidung in die Gallekapillaren.

Die nierengängigen Kontrastmittel werden nicht metabo-

lisiert, sondern vorwiegend glomerulär filtriert (Willenbrink 147).

#### IV. Nebenwirkungen der Kontrastmittel:

##### 1. Allgemeine Nebenwirkungen:

Man kann zwischen leichteren und schwereren Kontrastmittel-Reaktionen unterscheiden. Die Symptome der leichteren Reaktionen sind Erbrechen (33,6%), Übelkeit (20,5%), Urticaria (15,6%), Hitzegefühl und Rötung (12,5%).

Zu den schwereren Allgemeinreaktionen werden respiratorische, cardiovasculäre und konvulsive Reaktionen gezählt. Es kommt zur Tachypnoe, Dyspnoe, Bronchospasmus mit Auslösung eines Asthmaanfalls, Glottisoedem, Hypotonie, Bradycardie bis hin zum Kreislaufkollaps, Stenocardien und Herzrhythmusstörungen. Bei Hirnangiographien wurden generalisierte tonisch-klonische Krämpfe mit Übelkeit und Erbrechen, sowie auch Zeichen eines erhöhten Vagotonus beobachtet.

##### 2. Lokalisierte Nebenwirkungen:

###### Leber:

Durbach (36) fand bis 18 Stunden nach Gallenkontrastmittelgaben bei der Bromsulphthaleinprobe eine deutliche Retention, was er als kompetitive Ausscheidungshemmung interpretiert. Gombert (47) beschreibt eine

flüchtige Enzymerhöhung, die wohl Ausdruck einer Zellmembranbeeinflussung durch Kontrastmittel ist.

#### Nieren:

Bei der selektiven oder semiselektiven Nierenangiographie besteht die größte Schädigungsmöglichkeit des Nierenparenchyms. So beschreibt McAfee (100) bei 13 207 abdominellen Aortographien 12 Todesfälle und 27 schwere Komplikationen.

Von anderen Autoren wird das Auftreten von Oligurie und Anurie beschrieben. Davidson (33) berichtet bei ca. 5% der Aortographien von Erhöhungen des Rest-N und Serumkreatinins. Talner (137 - 141) fand bei Clearanceuntersuchungen eine oft wochen- bis monatelang anhaltende Ausscheidungsstörung von Kreatinin und Harnstoff und eine Einschränkung der PAH-Clearance. Weiter berichtet er über einen vorübergehenden Anstieg der Urin-Enzymexkretion und zwar der Transaminasen, LDH, CPK, Katalase durch 50% Na-Diatrizoat, 50% Na-Jothalamat, 60% Meglumin-Jothalamat und 46,7% Na-Acetrizoat. Eine gesteigerte Diurese kommt als Ursache nicht in Frage, sodaß man an eine schwach ausgeprägte Tubulusschädigung denken muß, wobei die Hyperosmolarität der Kontrastmittel bei intraarterieller Injektion in die Nierenarterie als Hauptparameter der Toxizität anzusehen ist.

#### Lunge:

Im Vordergrund stehen die schon oben beschriebenen

respiratorisch betonten Allgemeinsymptome.

Das viermal häufigere Auftreten von Bronchospasmen nach intravenöser Gabe von natriumhaltigen Kontrastmitteln (Ansell 4) ist wahrscheinlich die Folge einer Histaminfreisetzung aus den Gewebsmastzellen der Lunge (Lasser 82,85).

Massive intravasculäre Erythrozytenaggregationen mit nachfolgender Infarzierung und Okklusion des Lungengefäßbettes nach Applikation größerer Kontrastmittelmengen werden von Bernstein (12,13) beschrieben.

#### Herz,Kreislauf,Blut:

Es werden eine erhöhte Coronardurchblutung und eine Abnahme der Kontraktilität des Myocards beschrieben, wohl eine direkte Kontrastmittelwirkung auf das Herz bei Anflutung von hohen Dosen.Im EKG fanden sich dann Tachycardie,Bradiecardie,gelegentlich Asystolie oder Kammerflimmern,ektope Arrhythmien,QT-Verlängerungen. Ist eine präexistente Herzinsuffizienz vorhanden,so wird ein häufigeres Auftreten einer oder mehrerer der oben aufgeführten pathologischen Veränderungen beobachtet.

Gensini (45) und verschiedene andere Autoren diskutieren als Ursache dieser Kontrastmittelwirkungen den Natriumanteil der Kontrastmittel,da Natrium im Gegensatz zu Meglumin die Membranpermeabilität erhöhen soll.

Read (114) beobachtete eine Vasodilatation im Bereich von Gehirn, Mesenterium und Extremitäten nach Injektion von Diatrizoat und Acetrizoat mit passagerer Agglutination von Erythrozyten bzw. konsekutiver Embolisation vorgeschädigter kleinerer Gefäße bis hin zur Infarzierung.

Björk (15), der bei 10 Patienten, die mit Na-Metrizoat angiocardiographiert wurden die Veränderungen von Hämatokrit, Plasmaosmolarität, Erythrozytendurchmesser, osmotischer Resistenz der Erythrozyten, Kaliumgehalt der Erythrozyten und Haptoglobingehalt des Serums untersuchte, fand bei allen Patienten einen durchschnittlich 16%igen Hämatokritabfall und geringfügig gezähnte Ränder der Erythrozyten.

Brown (25) berichtet, daß bei Angiocardiographien mit Diatrizoat der systolische und diastolische Systemdruck bis zu 2 Minuten nach der Injektion abnahmen, ebenso die Herzfrequenz, während das Herzminutenvolumen und der periphere Blutfluß bis 15 Minuten nach Kontrastmittelinjektion zunahmen. Der zu beobachtende Abfall des peripheren Widerstandes und die Zunahme der Muskeldurchblutung sind wahrscheinlich die Folge einer direkten spasmolytischen Wirkung der Kontrastmittel auf die glatte Muskulatur.

Chaplin (29) fand eine direkte Kontrastmittelwirkung auf Erythrozyten in vitro. Er beschreibt eine Schrumpfung

und lockere Verklumpung der Erythrozyten, sowie eine Hämolyse. Die Aggregation war durch Schütteln voll reversibel.

Eine Erythrozytenaggregation wird von Read (114), Johnson (59) und McDowell (101) auch in vivo beschrieben.

Svoboda (135) fand bei in der Diagnostik üblichen Kontrastmitteldosen in vivo und in vitro morphologische Veränderungen der Erythrozyten.

Bernstein (12,13) bestätigt diese Untersuchung und weist darüber hinaus noch auf eine trotz verstärkter Erythrozytenaggregation stark verlangsamte BSG hin. Auf die von mehreren Autoren berichtete Beeinflussung der Blutgerinnung durch Kontrastmittel werde ich in der Diskussion eingehen.

#### Zentralnervensystem:

Wenn man große Mengen hochkonzentrierter Kontrastmittel intraarteriell injiziert, kommt es zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke, was sich in einer Anfärbung der betroffenen Hirnareale mit Trypanblau zeigt (Broman 23). Stärkere Schädigungen zeigten mikroskopisch Diapedeseblutungen, Thrombosen, Hirnoedeme und kapilläre Stasen. Bei hohem Injektionsdruck und vorgeschädigten Gefäßen traten diese Störungen besonders leicht auf, sodaß speziell Hochdruckpatienten gefährdet erscheinen. Klinisch stehen fokale oder generalisierte Krampf-

anfälle, motorische und sensible Hemiparesen, Sprach- und Gesichtsfeldstörungen, Atem- und Herzrhythmusstörungen mit Irritationen der Kreislaufregulation durch Vagusreizung im Vordergrund (Fischer 41,42).

### 3. Kontrastmittelnebenwirkungen und das Allergiekonzept:

Die Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik schwerer Kontrastmittel-Reaktionen, wie Rhinitis, Asthma, Urticaria, Glottisoedem und Schock mit den bekannten anaphylaktischen Reaktionen ließen die Diskussion um eine allergische Genese dieser Kontrastmittel-Unverträglichkeiten entstehen.

Mehrere Studien (Lasser 85; Sandström 120; Knoefel 66; Mann 94) zeigen jedoch, daß eine Antigen-Antikörper-Reaktion als Erklärung der Unverträglichkeitsreaktionen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht in Frage kommt. Sie fanden keine Antikörper gegen Kontrastmittel. Kontrastmittel fungieren auch nicht als Haptene. Die letalen Reaktionen traten häufig schon bei erstmaligem Kontakt mit Kontrastmitteln auf, eine Sensibilisierung nach wiederholten Kontrastmittelanwendungen kam nicht vor. Andere Autoren (Brasch 20; Lasser 85; Rockoff 115, 117; Ansell 4) fanden in verschiedenen Arbeiten übereinstimmend durch Kontrastmittel verursachte Histaminfreisetzungen aus Mastzellen. Bekannte Wirkungen dieses biogenen Amins sind die Steigerung der Magensaftse-

kretion, Kapillarerweiterung, Permeabilitätssteigerung, Oedembildung und Bronchokonstriktion. Mit der Histaminfreisetzung läßt sich ein Teil der Unverträglichkeitsreaktion erklären.

## V. Material und Methoden

### 1. Trypsinbestimmung

Untersucht wurden folgende Kontrastmittel:

Meglumin-Jothalamat

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat

Zuerst wollten wir die Inhibitorfunktion der Antiproteasen des Serums auf Trypsin ermitteln und bestimmten mit steigenden Serumkonzentrationen die jeweiligen Trypsinaktivitäten.

Anschließend interessierte uns die Frage, ob die Kontrastmittel allein schon eine Wirkung auf Trypsin zeigen. So erstellten wir mit steigenden Kontrastmittelkonzentrationen die Toxizitätskurven der beiden Kontrastmittel.

Dann untersuchten wir die Beeinflussung der Antitrypsin/Trypsinbindung durch die beiden Kontrastmittel. Hierfür wurde photometrisch die Aktivität des Trypsins bestimmt. Wir wählten folgende Kontrastmittelkonzentrationen, die wir jeweils mit den Serumverdünnungen 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:40 und 1:60 inkubierten:

Meglumin-Jothalamat: 7,4 mM; 18,5 mM; 37,1 mM; 74,2 mM

Na/Meglumin-Amidotrizoat: 8,53 mM; 21,3 mM; 42,6 mM; 85,3 mM.

Es wurden für jeden Kurvenpunkt 6 Einzelmessungen durchgeführt.

### Serumgewinnung:

Es wurde die Kubitalvene einer gesunden Versuchsperson mittels einer 20 ml Einmalspritze und einer Blutentnahmekanüle punktiert. Die entnommenen Blutvolumina betrugen zwischen 10 und 20 ml. Nachdem das Blut in den Zentrifugengläsern 20 Minuten gestanden hatte, wurde der Blutkuchen mit einem Glasstab vorsichtig von der Glaswand abgelöst. Sofort anschließend erfolgte eine 20 Minuten dauernde Zentrifugation mit ca. 50 g zur Serumgewinnung. Das überstehende klare Serum wurde abpipettiert und zur Herstellung der Serumverdünnungsreihe benutzt. Die Bestimmung der Trypsinaktivität erfolgte mit N-Benzoyl-DL-arginin-p-nitroanilid (BAPNA) als Substrat, wobei die Freisetzung von p-Nitroanilin aus BAPNA anhand der Extinktionszunahme photometrisch bei Hg 405 nm direkt verfolgt wurde.

Folgende Reagenzien wurden benutzt:

Perchlorsäure 70% Merck Nr. 519

Kaliumcarbonat Merck Nr. 4928

Triäthanolamin-hydrochlorid Boehringer Mannheim Nr. 15325

Calciumchlorid Merck Nr. 2382

Natronlauge 2N Merck Nr. 9136

Salzsäure 0,001N Merck Nr. 9057

Trypsin Lyophilisat Boehringer Mannheim Nr. 15330

N-Benzoyl-DL-arginin-p-nitroanilid Boehringer

Mannheim Nr. 15154

Mit den aufgeführten Chemikalien wurden folgende Lösungen für jeweils ca. 50 Bestimmungen hergestellt:

1. Perchlorsäure (6% w/v):

53,5 ml Perchlorsäure 70% mit dest. Wasser ad 1000 ml verdünnen.

2. Kaliumcarbonat-Lösung (5M):

691 g  $K_2CO_3$  mit dest. Wasser ad 1000 ml lösen.

3. Triäthanolamin-Puffer (0,2M Tra; pH=7,8; 20mM  $CaCl_2$ ):

18,6 g Tra und 1,47 g  $CaCl_2 \cdot 2H_2O$  in 450 ml dest. Wasser lösen, mit 2N NaOH auf pH=7,8 einstellen, mit dest. Wasser auf 500 ml auffüllen.

4. Trypsin (50  $\mu$ g/ml; 50 mU/ml):

500  $\mu$ g Trypsin in 10 ml 0,001N HCl lösen.

5. Substratlösung (2,2 mM):

50 mg BAPNA in 50 ml dest. Wasser durch Erwärmen im Wasserbad (bis 95°C) lösen.

Der Bestimmungsansatz wurde nach folgendem Schema hergestellt:

0,2 ml Trypsinlösung (= ca. 3,3  $\mu$ g/ml Trypsin)

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| Kontrast- | Triäthanolamin- |
|-----------|-----------------|

|              |              |
|--------------|--------------|
| mittel (ml): | Puffer (ml): |
|--------------|--------------|

|      |      |
|------|------|
| 0,00 | 1,70 |
|------|------|

|      |      |
|------|------|
| 0,02 | 1,68 |
|------|------|

|      |      |
|------|------|
| 0,05 | 1,65 |
|------|------|

|      |      |
|------|------|
| 0,10 | 1,60 |
|------|------|

|      |      |
|------|------|
| 0,20 | 1,50 |
|------|------|

0,10 ml Serum in den Verdünnungen 1:5; 1:10; 1:15; 1:20;

1:25; 1:30; 1:40; 1:60.

Nach dem Mischen und einer Vorinkubation von 5 Minuten:

1ml Substrat-Lösung ( $=0,77 \text{ mM}$ )

Es wurde gemischt und 5 Minuten lang jede Minute die Extinktion abgelesen.

Die Meßstrahlung betrug  $405 \text{ nm Hg}$ , die Schichtdicke  $1 \text{ cm}$ , das Testvolumen  $3 \text{ ml}$ . Die Temperatur wurde durch einen thermokonstanten Küvettenhalter auf  $25^{\circ}\text{C}$  gehalten, außerdem waren alle Lösungen auf  $25^{\circ}\text{C}$  vorgewärmt. Die Messungen erfolgten gegen Luft.

Es wurden für jeden Kurvenpunkt 6 verschiedene Ansätze bestimmt. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte nach dem Student-Test nach Ermittlung von Mittelwert, Freiheitsgrad, Varianz und Streuung auf dem  $95\%$  Niveau nach der zweiseitigen Hypothese.

## 2. Calciumbestimmung

Untersucht wurden folgende Kontrastmittel:

Meglumin-Jodipamid

Meglumin-Jothalamat

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat

Wir wollten herausfinden, ob die Kontrastmittel selbst oder die ihnen teilweise zugefügten Chelatbildner das Serumcalcium verändern.

Wir punktierten zu diesem Zweck die Kubitalvene einer gesunden Versuchsperson mittels einer Blutentnahme-

kanüle und mehrerer Einmalspritzen. Es wurde pro Kontrastmittel ca. 50 ml Venenblut entnommen und in Zentrifugenröhrchen umgefüllt. Nachdem das Blut 20 Minuten gestanden hatte, lösten wir den Blutkuchen mit einem Glasstab vorsichtig von der Glaswand ab und zentrifugierten anschließend 20 Minuten lang mit ca. 50 g. Das überstehende Serum wurde sofort abpipettiert.

Wir inkubierten 10 Minuten lang bei 37°C jeweils 1 ml Serum mit steigenden Mengen Kontrastmittel und zwar:

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (mM):

8,53; 21,32; 42,64; 63,97; 85,29

Meglumin-Jothalamat (mM):

4,94; 12,36; 24,72; 37,08; 49,44

Meglumin-Jodipamid (mM):

3,26; 6,94; 16,33; 24,51; 32,68

Danach fällten wir mit 0,5 ml Trichloressigsäure das Eiweiß aus, unter der Vorstellung, damit das Calciumproteinat zu eliminieren. Das jeweils bis 2 ml fehlende Restvolumen wurde mit NaCl 0,9% aufgefüllt.

Anschließend zentrifugierten wir 2 Minuten mit ca.

1750 g und bestimmten mit dem Corning Calcium Analyser Modell 940 aus dem Überstand das Calcium fluorimetrisch durch vollautomatische Titration mit EGTA. Wir füllten in die Küvette bis zur Markierung Kalilauge und gaben 100 µl Calcein-Lösung und 500 µl Calciumstandard-Lösung hinzu. Nach Drücken der Taste "Titrate" und Aufleuch-

ten der Anzeige "Ready" wurden nochmals 100  $\mu$ l Calcium-standard-Lösung in die Küvette pipettiert. Nun fügten wir solange jeweils 100  $\mu$ l Calciumstandard-Lösung hinzu, bis zwei aufeinanderfolgende Meßwerte weniger als 1,5% voneinander abwichen. Nach Drücken der Taste "Calib" erfolgte die Messung unserer Ansätze. Die angezeigten Ergebnisse mußten verdoppelt werden, da wir jeweils 1 ml Serum auf 2 ml Ansatzvolumen verdünnten. Wir bestimmten für jeden Kurvenpunkt 5 verschiedene Ansätze. Die Prüfung auf Signifikanz zwischen den verschiedenen Kontrastmittelkonzentrationen erfolgte nach dem Student-Test nach Ermittlung von Mittelwert, Freiheitsgrad, Varianz und Streuung auf dem 95% Niveau nach der zweiseitigen Hypothese.

### 3. Thrombozytenzählung

Untersucht wurden folgende Kontrastmittel:

Meglumin-Jodipamid

Meglumin-Jothalamat

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat

Wir untersuchten, ob trijodierte Kontrastmittel die Thrombozytenzahl verändern.

Es wurde die Kubitalvene einer gesunden Versuchsperson mittels einer 20 ml Einmalspritze und einer Blutentnahmekanüle punktiert und pro Untersuchungsreihe 40 ml Venenblut abgenommen. Das Blut wurde sofort in

EDTA beschichtete Kunststoffröhrchen umgefüllt und vorsichtig geschüttelt. Anschließend inkubierten wir jeweils 1 ml EDTA-Blut mit steigenden Mengen Kontrastmittel nach folgendem Schema:

a) ohne Kontrastmittel:

1,00 ml EDTA-Blut

0,20 ml NaCl 0,9%

1,20 ml Gesamtvolumen

b) mit 0,02 ml Kontrastmittel:

1,00 ml EDTA-Blut

0,02 ml Kontrastmittel

0,18 ml NaCl 0,9%

1,20 ml Gesamtvolumen

c) mit 0,05 ml Kontrastmittel:

1,00 ml EDTA-Blut

0,05 ml Kontrastmittel

0,15 ml NaCl 0,9%

1,20 ml Gesamtvolumen

d) mit 0,10 ml Kontrastmittel:

1,00 ml EDTA-Blut

0,10 ml Kontrastmittel

0,10 ml NaCl 0,9%

1,20 ml Gesamtvolumen

e) mit 0,20 ml Kontrastmittel:

1,00 ml EDTA-Blut

0,20 ml Kontrastmittel

1,20 ml Gesamtvolumen

Nach Inkubation bei  $37^{\circ}\text{C}$  für 15 Minuten erfolgte die Zählung der Thrombozyten in folgender Weise:

In einer Leukozytenpipette wurde das Blut bis zur Marke 0,5 aufgezogen, dann mit Novocain-Lösung 2% bis zur Marke 11 verdünnt. Nach kurzem Schütteln und 10 Minuten Inkubation erfolgte 10 Minuten Schütteln, sowie erneute 30 minütige Inkubation in einer Thoma-Zählkammer, die in eine feuchte Kammer gelegt wurde. Danach erfolgte die Auszählung von 80 Quadraten der Zählkammer ( $=1/50 \text{ mm}^3$ ). Nach Multiplikation mit dem Faktor 50 und dem Verdünnungsfaktor 20 erhält man die Thrombozytenzahl/ $\text{mm}^3$ .

Es wurden für jede Kontrastmittelkonzentration 6 Zählungen von 6 verschiedenen Ansätzen gemacht. Die Prüfung auf Signifikanz zwischen den verschiedenen Kontrastmittelkonzentrationen erfolgte nach dem Student-Test nach Ermittlung von Mittelwert, Freiheitsgrad, Varianz und Streuung auf dem 95% Niveau nach der zweiseitigen Hypothese.

## VI. Ergebnisse

Hemmung der Trypsinaktivität durch Meglumin-Jothalamat  
in % Restaktivität (Abbildung 1):

mMolare Konzentration Meglumin-Jothalamat:

| <u>7,4</u> | <u>18,5</u> | <u>37,1</u> | <u>74,2</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| 98,71      | 98,71       | 89,07       | 94,58       |
| 99,17      | 98,25       | 88,61       | 92,74       |
| 98,71      | 98,25       | 88,61       | 91,83       |
| 99,17      | 98,71       | 91,83       | 90,90       |
| 97,79      | 94,58       | 90,90       | 92,28       |
| 96,42      | 95,50       | 90,44       | 91,37       |

Hemmung der Trypsinaktivität durch Natrium/Meglumin-  
Amidotrizoat in % Restaktivität (Abbildung 2):

mMolare Konzentration Natrium/Meglumin-Amidotrizoat:

| <u>8,53</u> | <u>21,3</u> | <u>42,6</u> | <u>85,3</u> |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 93,52       | 98,56       | 97,12       | 85,61       |
| 94,96       | 97,84       | 94,96       | 87,77       |
| 94,24       | 94,96       | 94,96       | 86,33       |
| 95,68       | 97,12       | 94,24       | 86,33       |
| 97,12       | 92,80       | 95,68       | 87,76       |
| 97,84       | 97,12       | 91,37       | 87,76       |

Hemmung der Trypsinaktivität durch  $\alpha_1$ -Antitrypsin  
im Serum in % Restaktivität (Abbildung 3):

Serumverdünnung:

| 1:5   | 1:10  | 1:15  | 1:20  | 1:25  | 1:30  | 1:40  | 1:60  |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10,13 | 12,27 | 16,57 | 27,32 | 40,20 | 40,82 | 59,85 | 73,97 |
| 10,74 | 9,82  | 20,26 | 26,40 | 39,29 | 44,50 | 55,86 | 70,29 |
| 9,21  | 9,82  | 24,86 | 23,33 | 36,83 | 46,65 | 56,17 | 69,98 |
| 10,13 | 10,13 | 24,25 | 30,69 | 32,23 | 43,89 | 55,55 | 71,21 |
| 10,13 | 10,43 | 20,56 | 27,01 | 37,75 | 42,36 | 56,17 | 70,28 |
| 9,21  | 10,43 | 20,87 | 27,62 | 41,13 | 47,57 | 57,39 | 67,22 |

Aktivierung von Trypsin durch 7,4 mM Meglumin-Jothalamat  
in % Restaktivität (Abbildung 4):

Serumverdünnung:

| 1:5   | 1:10  | 1:15  | 1:20  | 1:25  | 1:30  | 1:40  | 1:60  |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 16,24 | 12,42 | 16,72 | 28,19 | 34,40 | 37,74 | 55,90 | 72,14 |
| 14,81 | 12,42 | 13,85 | 21,50 | 24,84 | 33,44 | 56,85 | 68,32 |
| 14,81 | 10,98 | 13,37 | 20,06 | 26,75 | 31,53 | 53,51 | 69,76 |
| 16,24 | 15,29 | 21,50 | 27,23 | 32,01 | 35,83 | 55,90 | 71,67 |
| 15,76 | 12,90 | 20,54 | 27,71 | 27,71 | 33,92 | 54,94 | 67,84 |
| 16,24 | 13,85 | 20,54 | 27,23 | 24,84 | 32,97 | 53,98 | 67,84 |

Aktivierung von Trypsin durch 18,5 mM Meglumin-Jothalamat  
in % Restaktivität (Abbildung 5):

Serumverdünnung:

| <u>1:5</u> | <u>1:10</u> | <u>1:15</u> | <u>1:20</u> | <u>1:25</u> | <u>1:30</u> | <u>1:40</u> | <u>1:60</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 13,41      | 13,82       | 12,60       | 11,38       | 19,51       | 34,95       | 57,72       | 71,95       |
| 15,04      | 9,34        | 15,45       | 13,82       | 24,79       | 36,99       | 52,84       | 68,29       |
| 12,19      | 13,00       | 8,94        | 19,10       | 28,45       | 27,64       | 52,03       | 69,51       |
| 14,22      | 10,16       | 10,57       | 15,85       | 26,42       | 28,04       | 57,31       | 71,13       |
| 11,38      | 14,22       | 15,04       | 17,07       | 25,60       | 31,70       | 54,47       | 65,44       |
| 14,22      | 11,78       | 12,60       | 17,07       | 19,91       | 33,33       | 51,62       | 65,85       |

Aktivierung von Trypsin durch 37,1 mM Meglumin-Jothalamat  
in % Restverdünnung (Abbildung 6):

Serumverdünnung:

| <u>1:5</u> | <u>1:10</u> | <u>1:15</u> | <u>1:20</u> | <u>1:25</u> | <u>1:30</u> | <u>1:40</u> | <u>1:60</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 16,63      | 12,47       | 14,96       | 28,27       | 39,08       | 39,50       | 57,38       | 66,52       |
| 18,71      | 16,21       | 13,30       | 20,37       | 40,33       | 35,34       | 56,96       | 65,28       |
| 14,96      | 13,30       | 12,88       | 28,69       | 38,67       | 35,34       | 55,30       | 61,12       |
| 16,21      | 12,88       | 12,88       | 24,11       | 29,94       | 42,41       | 58,21       | 69,02       |
| 14,96      | 12,47       | 18,29       | 26,61       | 29,11       | 44,49       | 58,21       | 69,02       |
| 15,38      | 12,06       | 18,19       | 22,86       | 28,69       | 43,66       | 56,13       | 65,28       |

Aktivierung von Trypsin durch 74,2 mM Meglumin-Jothalamat  
in % Restaktivität (Abbildung 7):

Serumverdünnung:

| <u>1:5</u> | <u>1:10</u> | <u>1:15</u> | <u>1:20</u> | <u>1:25</u> | <u>1:30</u> | <u>1:40</u> | <u>1:60</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 11,52      | 11,89       | 12,26       | 11,89       | 20,44       | 21,56       | 59,85       | 64,68       |
| 11,89      | 10,78       | 11,15       | 14,86       | 21,56       | 20,44       | 56,13       | 69,52       |
| 12,27      | 9,66        | 11,15       | 11,15       | 17,84       | 23,79       | 55,39       | 66,17       |
| 11,52      | 9,29        | 12,26       | 12,26       | 16,72       | 20,81       | 57,99       | 69,88       |
| 10,40      | 10,41       | 9,66        | 10,04       | 19,70       | 22,30       | 52,04       | 63,94       |
| 11,89      | 10,78       | 10,78       | 11,52       | 18,96       | 21,56       | 53,16       | 66,17       |

Aktivierung von Trypsin durch 8,53 mM Natrium/Meglumin-  
Amidotrizoat in % Restaktivität (Abbildung 8):

Serumverdünnung:

| <u>1:5</u> | <u>1:10</u> | <u>1:15</u> | <u>1:20</u> | <u>1:25</u> | <u>1:30</u> | <u>1:40</u> | <u>1:60</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 6,71       | 8,20        | 11,94       | 23,13       | 33,58       | 39,55       | 69,40       | 69,40       |
| 3,73       | 7,46        | 10,44       | 17,16       | 29,85       | 32,09       | 64,92       | 67,16       |
| 8,20       | 8,95        | 10,44       | 18,66       | 32,83       | 33,58       | 61,94       | 64,92       |
| 7,46       | 9,70        | 11,19       | 14,17       | 27,61       | 29,85       | 61,94       | 62,68       |
| 8,20       | 8,20        | 9,70        | 15,67       | 36,57       | 31,34       | 55,97       | 59,70       |
| 8,20       | 7,46        | 9,70        | 16,41       | 30,59       | 32,83       | 59,70       | 67,16       |

Aktivierung von Trypsin durch 21,3 mM Natrium/Meglumin-  
Amidotrizoat in % Restaktivität (Abbildung 9):

Serumverdünnung:

| <u>1:5</u> | <u>1:10</u> | <u>1:15</u> | <u>1:20</u> | <u>1:25</u> | <u>1:30</u> | <u>1:40</u> | <u>1:60</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 12,65      | 9,84        | 17,56       | 24,59       | 25,29       | 38,64       | 48,48       | 68,85       |
| 12,65      | 11,94       | 16,86       | 24,59       | 32,32       | 35,13       | 49,18       | 63,93       |
| 13,35      | 11,94       | 15,46       | 21,08       | 28,10       | 33,02       | 46,37       | 65,33       |
| 13,35      | 9,84        | 15,46       | 21,78       | 21,78       | 35,13       | 45,66       | 66,74       |
| 12,65      | 10,54       | 15,46       | 24,59       | 32,32       | 33,72       | 47,77       | 63,93       |
| 13,35      | 9,84        | 16,16       | 18,27       | 25,99       | 32,31       | 47,77       | 66,74       |

Aktivierung von Trypsin durch 42,6 mM Natrium/Meglumin-  
Amidotrizoat in % Restaktivität (Abbildung 10):

Serumverdünnung:

| <u>1:5</u> | <u>1:10</u> | <u>1:15</u> | <u>1:20</u> | <u>1:25</u> | <u>1:30</u> | <u>1:40</u> | <u>1:60</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 15,35      | 18,63       | 32,82       | 46,60       | 49,23       | 54,48       | 61,05       | 66,30       |
| 17,97      | 21,91       | 34,79       | 47,26       | 48,58       | 51,86       | 64,33       | 72,86       |
| 16,00      | 20,60       | 33,48       | 47,26       | 45,29       | 57,11       | 59,08       | 69,58       |
| 16,66      | 19,94       | 33,48       | 48,57       | 49,89       | 52,51       | 61,70       | 68,93       |
| 16,66      | 22,57       | 34,13       | 43,32       | 48,58       | 50,54       | 58,42       | 68,93       |
| 16,66      | 21,91       | 34,79       | 47,92       | 45,29       | 50,54       | 59,08       | 62,36       |

Aktivierung von Trypsin durch 85,3 mM Natrium/Meglumin-Amidotrizoat in % Restaktivität (Abbildung 11):

Serumverdünnung:

| <u>1:5</u> | <u>1:10</u> | <u>1:15</u> | <u>1:20</u> | <u>1:25</u> | <u>1:30</u> | <u>1:40</u> | <u>1:60</u> |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 15,62      | 17,67       | 33,29       | 55,04       | 53,00       | 62,51       | 67,95       | 80,86       |
| 16,99      | 19,03       | 25,82       | 55,04       | 53,68       | 61,83       | 64,55       | 67,95       |
| 18,35      | 16,31       | 25,14       | 50,96       | 52,32       | 55,72       | 62,51       | 71,35       |
| 16,99      | 19,71       | 33,29       | 53,68       | 47,56       | 57,76       | 67,95       | 78,82       |
| 14,27      | 19,03       | 28,54       | 50,96       | 57,76       | 59,12       | 67,95       | 78,14       |
| 14,95      | 16,99       | 24,46       | 45,53       | 56,39       | 59,12       | 67,95       | 70,67       |

Beeinflussung des Serumcalciums durch Natrium/Meglumin-Amidotrizoat in mVal/l (Abbildung 12):

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat Konzentration in mM:

| <u>0,00</u> | <u>8,53</u> | <u>21,32</u> | <u>42,64</u> | <u>63,97</u> | <u>85,29</u> |
|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 4,12        | 3,96        | 4,18         | 4,18         | 4,10         | 4,32         |
| 4,14        | 4,08        | 4,12         | 4,32         | 4,30         | 4,00         |
| 4,04        | 4,06        | 4,30         | 4,30         | 4,22         | 4,36         |
| 4,08        | 4,16        | 4,10         | 4,24         | 4,24         | 4,06         |
| 3,98        | 4,18        | 4,52         | 3,94         | 4,30         | 4,26         |

Beeinflußung des Serumcalciums durch Meglumin-Jodipamid  
in mVal/l (Abbildung 13):

Meglumin-Jodipamid Konzentration in mM:

| <u>0,00</u> | <u>3,26</u> | <u>6,94</u> | <u>16,33</u> | <u>24,51</u> | <u>32,68</u> |
|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 4,22        | 4,56        | 4,38        | 4,44         | 3,96         | 4,06         |
| 4,37        | 4,52        | 4,32        | 4,28         | 4,12         | 4,18         |
| 4,10        | 4,36        | 4,22        | 4,58         | 4,06         | 3,78         |
| 4,34        | 4,42        | 4,30        | 3,74         | 4,00         | 4,16         |
| 4,17        | 4,38        | 4,16        | 4,32         | 4,12         | 4,14         |

Beeinflußung des Serumcalciums durch Meglumin-Jothalamat  
in mVal/l (Abbildung 14):

Meglumin-Jothalamat Konzentration in mM:

| <u>0,00</u> | <u>4,94</u> | <u>12,36</u> | <u>24,72</u> | <u>37,08</u> | <u>49,44</u> |
|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 4,52        | 4,32        | 4,34         | 4,64         | 3,36         | 3,88         |
| 4,61        | 4,42        | 4,58         | 4,42         | 3,54         | 4,44         |
| 4,45        | 4,72        | 4,30         | 4,22         | 4,32         | 4,36         |
| 4,53        | 4,32        | 4,32         | 4,34         | 4,32         | 4,56         |
| 4,55        | 3,40        | 4,56         | 4,26         | 3,68         | 4,42         |

Beeinflußung der Thrombozytenzahl durch Inkubation mit Natrium/Meglumin-Amidotrizoat in % des Ausgangswertes (Abbildung 15):

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat Konzentration in mM:

|              |              |              |               |               |
|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| <u>14,21</u> | <u>35,53</u> | <u>71,07</u> | <u>106,61</u> | <u>142,15</u> |
| 91,48        | 93,93        | 76,72        | 63,93         | 59,02         |
| 99,84        | 96,89        | 70,82        | 64,43         | 55,08         |
| 97,87        | 98,85        | 78,69        | 70,82         | 55,08         |
| 97,87        | 97,87        | 70,82        | 67,38         | 54,10         |
| 93,93        | 93,93        | 74,75        | 65,41         | 57,05         |
| 96,89        | 93,44        | 72,79        | 66,89         | 55,08         |

Beeinflußung der Thrombozytenzahl durch Inkubation mit Meglumin-Jodipamid in % des Ausgangswertes (Abbildung 16):

Meglumin-Jodipamid Konzentration in mM:

|             |              |              |              |              |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <u>5,45</u> | <u>13,62</u> | <u>27,23</u> | <u>40,85</u> | <u>54,46</u> |
| 44,63       | 48,35        | 24,79        | 18,60        | 9,30         |
| 52,06       | 39,67        | 29,13        | 21,07        | 13,64        |
| 49,59       | 37,19        | 37,19        | 19,83        | 16,74        |
| 53,31       | 42,15        | 29,75        | 18,60        | 13,64        |
| 47,11       | 38,43        | 27,27        | 19,83        | 14,88        |
| 52,69       | 42,15        | 30,37        | 19,21        | 13,64        |

Beeinflussung der Thrombozytenzahl durch Inkubation mit  
Meglumin-Jothalamat in % des Ausgangswertes (Abbildung 17):

Meglumin-Jothalamat Konzentration in mM:

| <u>8,24</u> | <u>20,60</u> | <u>41,20</u> | <u>61,80</u> | <u>82,40</u> |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 73,62       | 57,01        | 58,67        | 52,03        | 52,03        |
| 65,31       | 58,67        | 58,11        | 47,60        | 26,57        |
| 69,19       | 54,79        | 46,49        | 58,12        | 32,10        |
| 73,06       | 59,78        | 57,56        | 48,71        | 32,10        |
| 76,38       | 60,33        | 52,03        | 50,92        | 34,32        |
| 64,21       | 54,79        | 54,79        | 53,14        | 32,10        |

of

Signifikanzschema der Meglumin-Jothalamat-Hemmkurve  
auf Trypsin (T-Werte) Abbildung 1:

|      | 7,4  | 18,5 | 37,1 | Freihgr | T <sub>≥</sub> |
|------|------|------|------|---------|----------------|
| 18,5 | 1,06 |      |      | 10      | 2,23           |
| 37,1 |      | 7,35 |      | 10      | 2,23           |
| 74,2 |      |      | 2,84 | 10      | 2,23           |

Signifikanzschema der Natrium/Meglumin-Amidotrizoat-  
Hemmkurve auf Trypsin (T-Werte) Abbildung 2:

|      | 8,5  | 21,3 | 42,6 | Freihgr | T <sub>≥</sub> |
|------|------|------|------|---------|----------------|
| 21,3 | 0,69 |      |      | 10      | 2,23           |
| 42,6 |      | 1,31 |      | 10      | 2,23           |
| 85,3 |      |      | 8,14 | 10      | 2,23           |

## Signifikanzschema der Serumhemmkurve auf Trypsin

(T-Werte) Abbildung 3:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30 | 1:40  | Freihgr | T <sub>2</sub> |
|------|------|------|------|------|------|------|-------|---------|----------------|
| 1:10 | 1,14 |      |      |      |      |      |       | 10      | 2,23           |
| 1:15 |      | 7,62 |      |      |      |      |       | 10      | 2,23           |
| 1:20 |      |      | 3,40 |      |      |      |       | 10      | 2,23           |
| 1:25 |      |      |      | 6,10 |      |      |       | 10      | 2,23           |
| 1:30 |      |      |      |      | 3,50 |      |       | 10      | 2,23           |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 9,32 |       | 10      | 2,23           |
| 1:60 |      |      |      |      |      |      | 11,28 | 10      | 2,23           |

## Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 7,4 mM

Meglumin-Jothalamat (T-Werte) Abbildung 4:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30  | 1:40  | Freihgr | T <sub>2</sub> |
|------|------|------|------|------|------|-------|-------|---------|----------------|
| 1:10 | 3,72 |      |      |      |      |       |       | 10      | 2,23           |
| 1:15 |      | 2,74 |      |      |      |       |       | 10      | 2,23           |
| 1:20 |      |      | 3,34 |      |      |       |       | 10      | 2,23           |
| 1:25 |      |      |      | 1,31 |      |       |       | 10      | 2,23           |
| 1:30 |      |      |      |      | 2,88 |       |       | 10      | 2,23           |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 18,34 |       | 10      | 2,23           |
| 1:60 |      |      |      |      |      |       | 13,95 | 10      | 2,23           |

Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 18,5 mM  
Meglumin-Jothalamat (T-Werte) Abbildung 5:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30  | 1:40 | Freihgr | T=   |
|------|------|------|------|------|------|-------|------|---------|------|
| 1:10 | 1,25 |      |      |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:15 |      | 0,34 |      |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:20 |      |      | 1,91 |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:25 |      |      |      | 4,13 |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:30 |      |      |      |      | 3,43 |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 10,82 |      | 10      | 2,23 |
| 1:60 |      |      |      |      |      |       | 8,50 | 10      | 2,23 |

Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 37,1 mM  
Meglumin-Jothalamat (T-Werte) Abbildung 6:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30 | 1:40 | Freihgr | T=   |
|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|------|
| 1:10 | 3,12 |      |      |      |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:15 |      | 1,39 |      |      |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:20 |      |      | 5,39 |      |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:25 |      |      |      | 3,16 |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:30 |      |      |      |      | 1,88 |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 8,93 |      | 10      | 2,23 |
| 1:60 |      |      |      |      |      |      | 6,36 | 10      | 2,23 |

Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 74,2 mM  
Meglumin-Jothalamat (T-Werte) Abbildung 7:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30  | 1:40 | Freihgr | T=   |
|------|------|------|------|------|------|-------|------|---------|------|
| 1:10 | 2,21 |      |      |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:15 |      | 1,23 |      |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:20 |      |      | 0,88 |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:25 |      |      |      | 6,79 |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:30 |      |      |      |      | 2,67 |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 24,12 |      | 10      | 2,23 |
| 1:60 |      |      |      |      |      |       | 6,42 | 10      | 2,23 |

Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 8,53 mM  
Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (T-Werte) Abbildung 8:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30  | 1:40 | Freihgr | T=   |
|------|------|------|------|------|------|-------|------|---------|------|
| 1:10 | 1,43 |      |      |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:15 |      | 4,06 |      |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:20 |      |      | 4,80 |      |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:25 |      |      |      | 7,20 |      |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:30 |      |      |      |      | 0,66 |       |      | 10      | 2,23 |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 11,47 |      | 10      | 2,23 |
| 1:60 |      |      |      |      |      |       | 1,11 | 10      | 2,23 |

Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 21,3 mM  
Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (T-Werte) Abbildung 9:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30  | 1:40  | Freihgr | T $\geq$ |
|------|------|------|------|------|------|-------|-------|---------|----------|
| 1:10 | 4,76 |      |      |      |      |       |       | 10      | 2,23     |
| 1:15 |      | 9,05 |      |      |      |       |       | 10      | 2,23     |
| 1:20 |      |      | 5,17 |      |      |       |       | 10      | 2,23     |
| 1:25 |      |      |      | 2,35 |      |       |       | 10      | 2,23     |
| 1:30 |      |      |      |      | 3,32 |       |       | 10      | 2,23     |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 11,05 |       | 10      | 2,23     |
| 1:60 |      |      |      |      |      |       | 17,75 | 10      | 2,23     |

Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 42,6 mM  
Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (T-Werte) Abbildung 10:

|      | 1:5  | 1:10  | 1:15  | 1:20 | 1:25 | 1:30 | 1:40 | Freihgr | T $\geq$ |
|------|------|-------|-------|------|------|------|------|---------|----------|
| 1:10 | 5,69 |       |       |      |      |      |      | 10      | 2,23     |
| 1:15 |      | 17,26 |       |      |      |      |      | 10      | 2,23     |
| 1:20 |      |       | 14,38 |      |      |      |      | 10      | 2,23     |
| 1:25 |      |       |       | 0,81 |      |      |      | 10      | 2,23     |
| 1:30 |      |       |       |      | 3,46 |      |      | 10      | 2,23     |
| 1:40 |      |       |       |      |      | 5,13 |      | 10      | 2,23     |
| 1:60 |      |       |       |      |      |      | 4,05 | 10      | 2,23     |

Signifikanzschema der Trypsinaktivierung durch 85,3 mM  
Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (T-Werte) Abbildung 11:

|      | 1:5  | 1:10 | 1:15 | 1:20 | 1:25 | 1:30 | 1:40 | Freihgr | T=   |
|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|------|
| 1:10 | 2,13 |      |      |      |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:15 |      | 5,44 |      |      |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:20 |      |      | 9,71 |      |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:25 |      |      |      | 0,70 |      |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:30 |      |      |      |      | 3,02 |      |      | 10      | 2,23 |
| 1:40 |      |      |      |      |      | 4,60 |      | 10      | 2,23 |
| 1:60 |      |      |      |      |      |      | 3,15 | 10      | 2,23 |

Signifikanzschema der Serumcalciumveränderung durch  
Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (T-Werte) Abbildung 12:

|       | 0,00 | 8,53 | 21,32 | 42,64 | 63,97 | Freihgr | T=   |
|-------|------|------|-------|-------|-------|---------|------|
| 8,53  | 0,30 |      |       |       |       | 8       | 2,31 |
| 21,32 |      | 1,62 |       |       |       | 8       | 2,31 |
| 42,64 |      |      | 0,42  |       |       | 8       | 2,31 |
| 63,97 |      |      |       | 0,42  |       | 8       | 2,31 |
| 85,29 |      |      |       |       | 0,36  | 8       | 2,31 |

Signifikanzschema der Serumcalciumveränderung durch  
Meglumin-Jodipamid (T-Werte) Abbildung 13:

|       | 0,00 | 3,26 | 6,94 | 16,33 | 24,51 | Freihgr | T=   |
|-------|------|------|------|-------|-------|---------|------|
| 3,26  | 2,92 |      |      |       |       | 8       | 2,31 |
| 6,94  |      | 2,82 |      |       |       | 8       | 2,31 |
| 16,33 |      |      | 0,02 |       |       | 8       | 2,31 |
| 24,51 |      |      |      | 1,35  |       | 8       | 2,31 |
| 32,68 |      |      |      |       | 0,13  | 8       | 2,31 |

Signifikanzschema der Serumcalciumveränderung durch  
Meglumin-Jothalamat (T-Werte) Abbildung 14:

|       | 0,00 | 4,94 | 12,36 | 24,72 | 37,08 | Freihgr | T=   |
|-------|------|------|-------|-------|-------|---------|------|
| 4,94  | 1,19 |      |       |       |       | 8       | 2,31 |
| 12,36 |      | 0,72 |       |       |       | 8       | 2,31 |
| 24,72 |      |      | 0,41  |       |       | 8       | 2,31 |
| 37,08 |      |      |       | 2,22  |       | 8       | 2,31 |
| 49,44 |      |      |       |       | 1,88  | 8       | 2,31 |

Signifikanzschema der Thrombozytenzahlveränderung durch  
Natrium/Meglumin-amidotrizoat (T-Werte) Abbildung 15:

|        | 14,21 | 35,53 | 71,07 | 106,61 | Freihgr | T <sub>2</sub> |
|--------|-------|-------|-------|--------|---------|----------------|
| 35,53  | 0,29  |       |       |        | 10      | 2,23           |
| 71,07  |       | 12,22 |       |        | 10      | 2,23           |
| 106,61 |       |       | 4,17  |        | 10      | 2,23           |
| 142,15 |       |       |       | 7,63   | 10      | 2,23           |

Signifikanzschema der Thrombozytenzahlveränderung durch  
Meglumin-Jodipamid (T-Werte) Abbildung 16:

|       | 5,45 | 13,62 | 27,23 | 40,85 | Freihgr | T <sub>2</sub> |
|-------|------|-------|-------|-------|---------|----------------|
| 13,62 | 3,64 |       |       |       | 10      | 2,23           |
| 27,23 |      | 4,49  |       |       | 10      | 2,23           |
| 40,85 |      |       | 5,35  |       | 10      | 2,23           |
| 54,46 |      |       |       | 5,02  | 10      | 2,23           |

Signifikanzschema der Thrombozytenzahlveränderung durch  
Meglumin-Jothalamat (T-Werte) Abbildung 17:

|       | 8,24 | 20,60 | 41,20 | 61,80 | Freihgr | T <sub>2</sub> |
|-------|------|-------|-------|-------|---------|----------------|
| 20,60 | 5,23 |       |       |       | 10      | 2,23           |
| 41,20 |      | 1,25  |       |       | 10      | 2,23           |
| 61,80 |      |       | 1,06  |       | 10      | 2,23           |
| 82,40 |      |       |       | 3,95  | 10      | 2,23           |

Abb. 1 Hemmung der Trypsinaktivität durch Meglumin-Jothalamat in % Restaktivität.

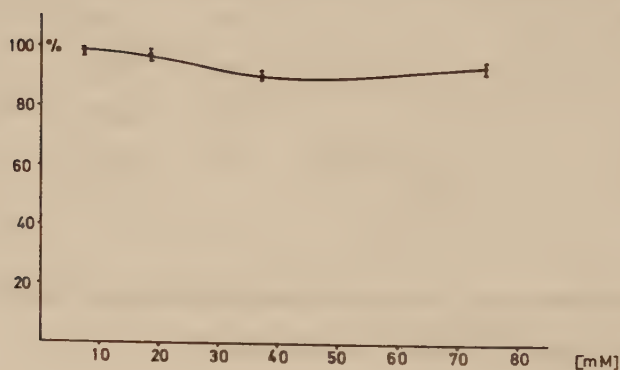


Abb. 2 Hemmung der Trypsinaktivität durch Natrium/Meglumin-Amidotrizoat in % Restaktivität.

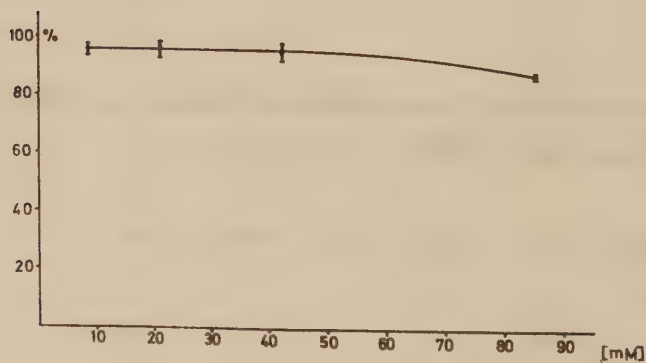


Abb. 3 Hemmung der Trypsinaktivität durch  $\alpha_1$ -Antitrypsin im Serum in % Restaktivität.

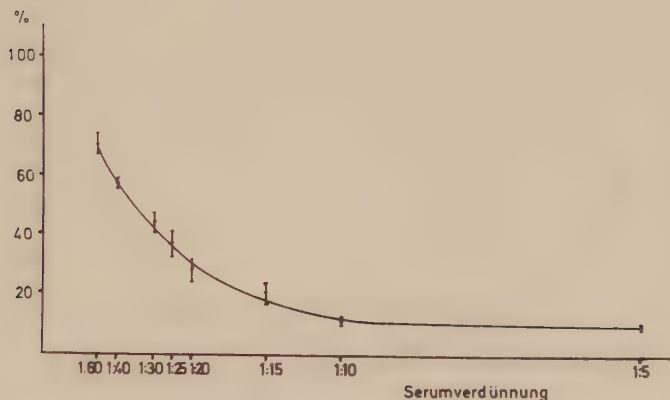


Abb. 4 Aktivierung von Trypsin durch 7,4 mM Meglumin-Jothalamat in % Restaktivität.

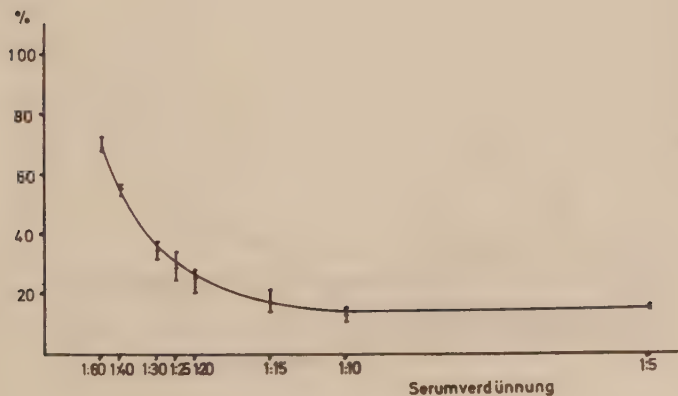


Abb. 5 Aktivierung von Trypsin durch 18,5 mM Meglumin-Jothalamat in % Restaktivität.

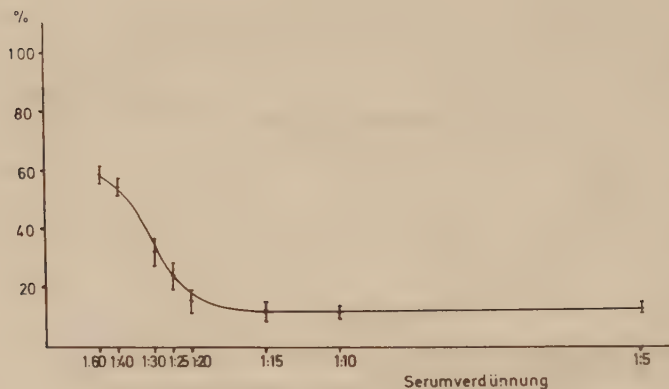


Abb. 6 Aktivierung von Trypsin durch 37,1 mM Meglumin-Jothalamat in % Restverdünnung.

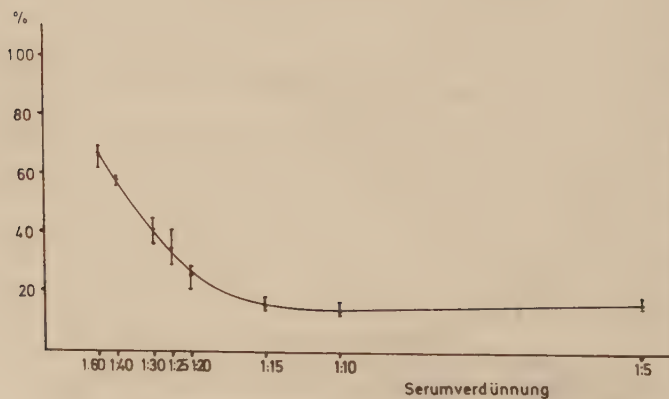


Abb. 7 Aktivierung von Trypsin durch 74,2 mM Meglumin-Jothalamat in % Restaktivität.

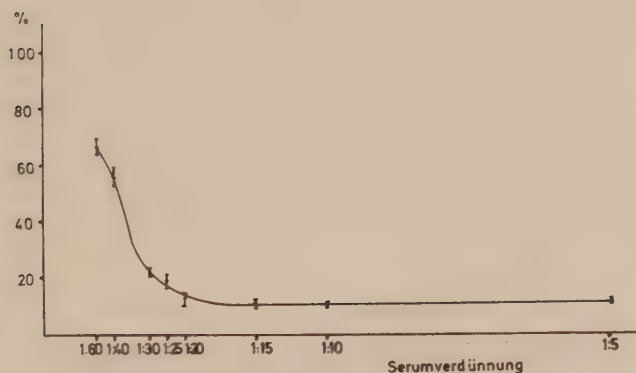


Abb. 8 Aktivierung von Trypsin durch 8,53 mM Natrium/Meglumin-Amidotrizoat in % Restaktivität.

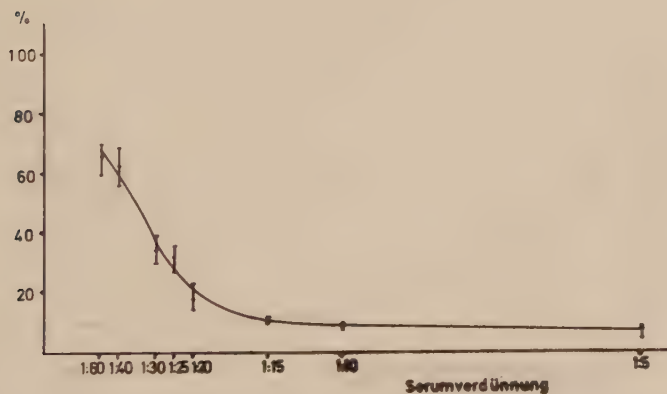


Abb. 9 Aktivierung von Trypsin durch 21,3 mM Natrium/  
Meglumin-Amidotrizoat in % Restaktivität.

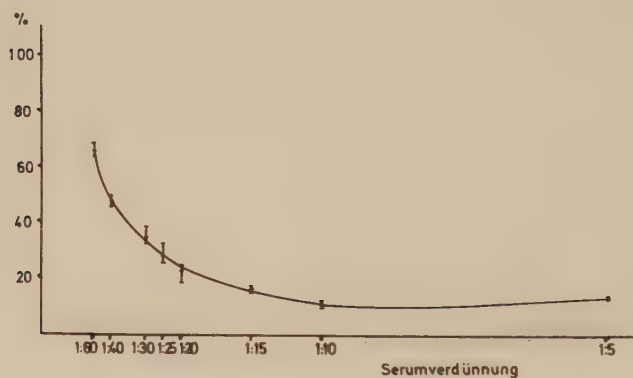


Abb. 10 Aktivierung von Trypsin durch 42,6 mM Natrium/  
Meglumin-Amidotrizoat in % Restaktivität.

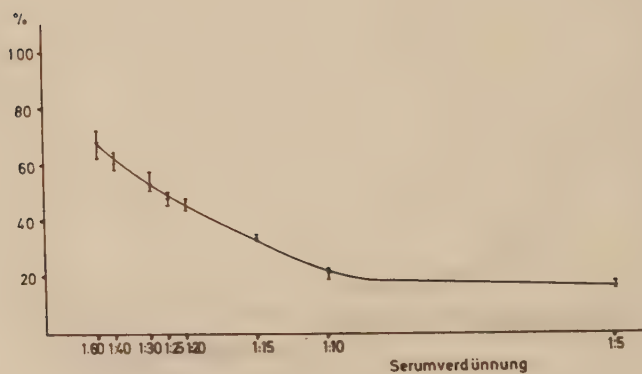


Abb. 11 Aktivierung von Trypsin durch 85,3 mM Natrium/  
Meglumin-Amidotrizoat in % Restaktivität.

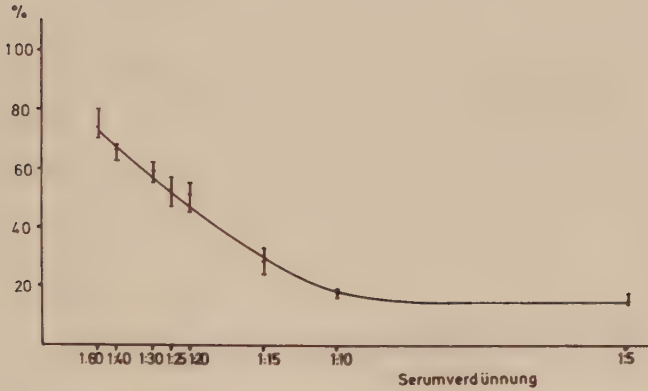


Abb. 12 Veränderung des Serumcalciums durch Natrium/  
Meglumin-Amidotrizoat in mVal/l.

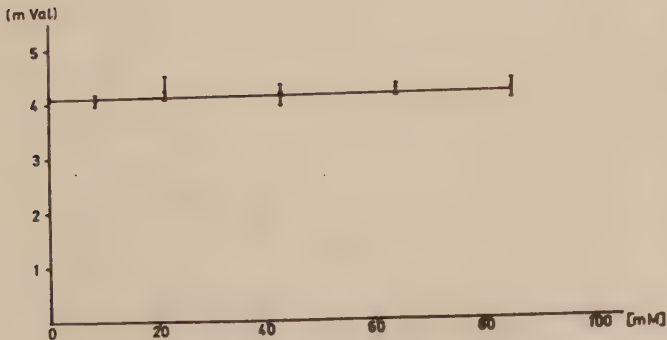


Abb. 13 Veränderung des Serumcalciums durch Meglumin-Jodipamid in mVal/l.

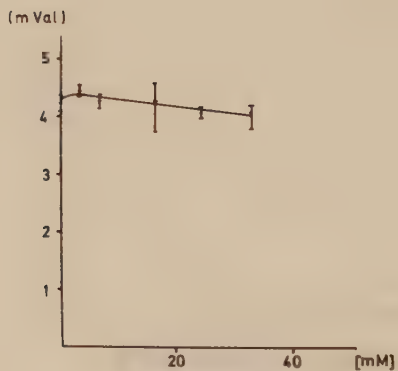


Abb. 14 Veränderung des Serumcalciums durch Meglumin-Jothalamat in mVal/l.

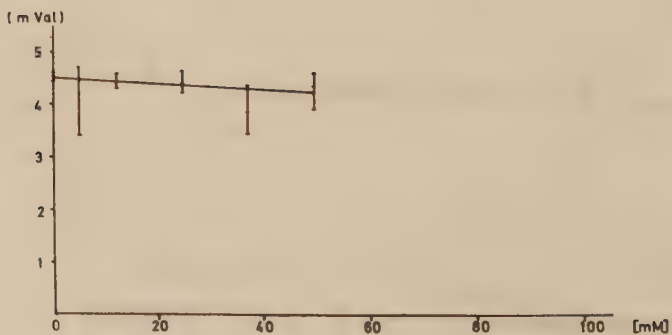


Abb. 15 Veränderung der Thrombozytenzahl nach Inkubation mit Natrium/Meglumin-Amidotrizoat in % des Ausgangswertes.

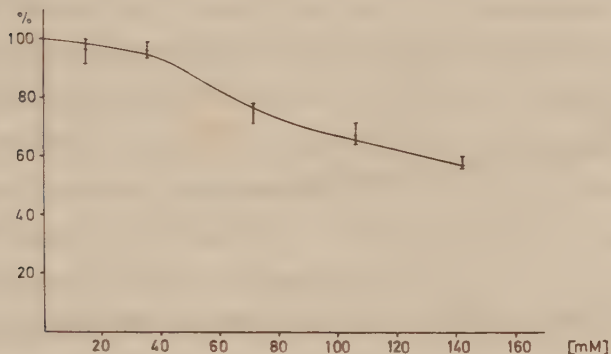


Abb. 16 Veränderung der Thrombozytenzahl nach Inkubation mit Meglumin-Jodipamid in % des Ausgangswertes.

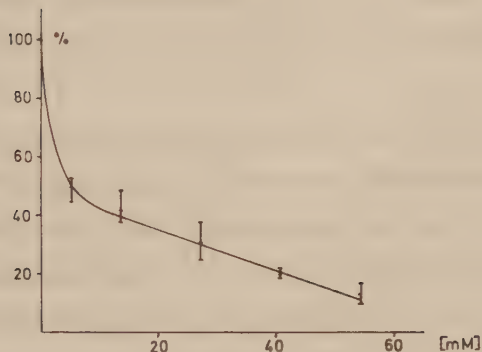
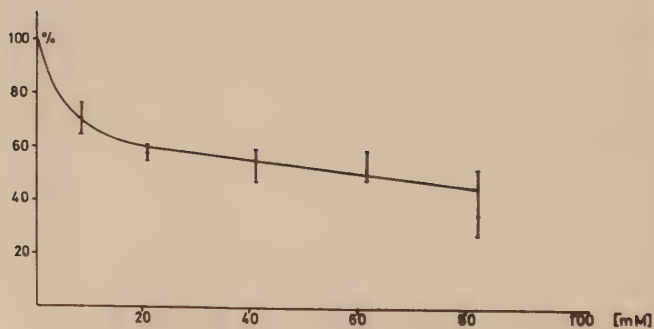


Abb. 17 Veränderung der Thrombozytenzahl nach Inkubation mit Meglumin-Jothalamat in % des Ausgangswertes.



## VII. Diskussion

Wir versuchten, die Vielzahl der Nebenwirkungen trijodierter Röntgenkontrastmittel auf eine Primärreaktion zurückzuführen. Dabei gingen wir von der Beobachtung einer linearen Beziehung zwischen Proteinbindung und Toxizität aus (Lasser 83), wobei wir an eine Bindung der Kontrastmittel an Enzyme und deren Inhibitoren als Ursache der Toxizität dachten, da die Kontrastmittelbindung an Albumin sich eher als protektiv erwies (Lasser 83). Verschiedene andere Untersuchungen (Lasser 84; Livingstone 91) ergaben insgesamt das Bild unspezifischer Enzymhemmungen.

Wir vermuteten, daß die Bindung der Kontrastmittel an kritische Membranstrukturen der zellulären Blutelemente und des Endothels zur Freisetzung vaso- und gerinnungsaktiver Substrate und Enzyme führt. Aus dieser Freisetzung resultieren, bei überschießender Ausprägung oder fehlender Gegenregulation, wie z.B. Wegfall der Klärfunktion des RES, die bekannten Unverträglichkeitsreaktionen.

Aufgrund vorangegangener Untersuchungen (Schulze 126), die eine Verlängerung der Thrombin-, Thrombinkoagulase- und Reptilasezeit, eine Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, ein Absinken des Quickwertes und der Faktor-V-Aktivität, sowie die Bildung von Fibrinogen-Spalt-Produkten bei steigenden Kontrastmitteldosen er-

gaben, erstellten wir die Hypothese, daß es sich bei den Kontrastmittelnebenwirkungen um eine Kontrastmittel induzierte Verbrauchskoagulopathie mit reaktiver Hyperfibrinolyse handele, da offensichtlich eine Störung des endogenen und exogenen Gerinnungssystems, sowie der Fibrinbildung und der Polymerisation vorliegen.

Andere Autoren bestätigen teilweise unsere Ergebnisse: Bernstein (14) beobachtete bei Patienten, bei denen höhere Dosen von Kontrastmitteln intravenös appliziert wurden, Blutungen aus zuvor hämostatischen Schnittflächen. In vitro ermittelte er eine verlängerte Thrombinzeit bis hin zur Ungerinnbarkeit und eine Abnahme des Fibrinogens. Er fand keine Normabweichungen des Plasminogens und der Plasminogen-Blutaktivator-Aktivität. 6% Dextran oder 10% Rheomacrodex bewirkten in ungerinnbaren Kontrastmittel-Plasma-Mischungen eine stark verzögerte Gerinnungsbildung. Durch Erhöhung der Thrombinkonzentration konnte er eine Verkürzung der Gerinnungszeit im Thrombintest erreichen.

In vivo fand er eine Minute nach der Injektion von 5 ml Hypaque 90/kg KGW eine deutliche Verlängerung der Thrombinzeit und ein Abfall des Fibrinogens. Nach 20 Minuten trat eine Normalisierung dieser Veränderungen ein. Der Autor interpretiert seine Ergebnisse als Störung der Fibrinbildung mit folgenden möglichen Ursachen: a) Fibrinogenschwund, b) Dysfibrinogenämie, c) ver-

stärkter Antithrombineffekt und d) Störung der Fibrinpolymerisation. Da die Thrombinzeit durch hohe Dosen von Thrombin in Gegenwart von Kontrastmitteln gesenkt werden kann, ist am ehesten eine Antithrombinwirkung anzunehmen.

Björk (15) berichtet über Gerinnungsveränderungen bei 38 Patienten mit Herzkatheterisierung und Angiocardiographien mit Metrizoet. 50% der Patienten zeigten bei der Herzkatheterisierung eine Zunahme der Gerinnungsaktivität, bei 29% fand sich ein mäßiger Abfall und 21% zeigten keine Veränderungen. Nach der Angiocardiographie zeigten 78% eine Abnahme der Gerinnungsaktivität, der Rest verblieb unverändert. Die Veränderungen waren reversibel, 4 Stunden nach der Injektion waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Der Autor fand ferner, daß Frauen häufiger eine Zunahme der Gerinnungsaktivität unter Kontrastmitteln entwickelten und, daß ein deutlicher Zusammenhang bestand zwischen der Häufigkeit und dem Ausmaß von intravasculären Aggregaten im Konjunktival-Gefäßbereich und einer erhöhten Gerinnungsaktivität nach Kontrastmittelanwendungen.

Haugen (51) bestimmte bei 35 Patienten, bei denen ein i.v.-Pyelogramm, ein Infusionsurogramm oder eine Cholangiographie durchgeführt wurden, die PTT und den Quickwert. Als Kontrastmittel wurden Jothalamat und Jodipamid benutzt. Er fand keine signifikanten Abweichungen bis

zu einer Stunde nach der Injektion. In vitro zeigten Jothalamat, Diatrizoat und Jodipamid jedoch eine deutliche dosisabhängige Verlängerung der Gerinnungszeiten. Hierbei wirkte Jodipamid deutlich stärker.

Müller (106) untersuchte in vivo und in vitro den Einfluß von Jothalamat, Jodipamid und Diatrizoat auf die Gerinnung. Folgende Parameter wurden untersucht: TEG, Recalcifizierungszeit, Quickwert, PTT, Thrombinzeit sowie die Einzelfaktoren II, V, VII, VIII und IX. Alle Kontrastmittel bewirkten verlängerte Gerinnungszeiten gegenüber den Ausgangswerten, wobei Jodipamid in vitro weitaus am stärksten das Gerinnungspotential verminderte. In vivo fand sich eine Verzögerung der Reaktionszeit ( $r$ ), sowie der Gerinnselbildungszeit ( $r+k$ ) ohne Veränderung der Maximalamplitude ( $m_a$ ) im TEG. Ansonsten ergaben die übrigen Parameter keine Veränderungen zum Ausgangswert.

Maurer (98) untersuchte bei 25 nicht ausgewählten Patienten die Einwirkung von Jothalamat und Jodipamid bei der routinemäßigen Anwendung auf folgende Parameter der Gerinnung: Recalcifizierungszeit, Quickwert, Thrombozytenzahl, TEG, Antithrombin II, Profibrinolysezeit, Prothrombinverbrauch, Faktor II, V, VII und VIII. Er fand drei Reaktionstypen: 1) 11 Patienten zeigten eine Hyperkoagulabilität mit reaktiver Fibrinolyse, 2) 5 Patienten zeigten eine Verlängerung der Gerinnungszeiten, insbesondere einen Abfall des Faktors VIII, einen patho-

logischen Prothrombinverbrauch, einen Abfall der Thrombozyten und eine Verlängerung der r- und k-Zeit im TEG mit Einengung der maximalen Thrombuselastizität, 3) 9 Patienten zeigten keine besonderen Veränderungen.

Ein Zusammenhang zwischen Reaktionstyp und Menge und Art des Kontrastmittels ergab sich nicht.

Der Autor macht den Zerfall der Thrombozyten mit Freisetzung von Phospholipiden als partiellen Thromboplastinen für die prokoagulierenden Wirkungen verantwortlich. Diese führen bei überschießender Freisetzung zu Fibrinablagerungen im Verlauf einer Verbrauchs-koagulopathie als sog. Sludge-Phänomen mit sekundärer hämorrhagischer Diathese. Kontrastmittel-Zwischenfälle treten nach Ansicht des Autors dann auf, wenn das gerinnungsaktive Substrat erhöht ist (Thromboseanamnese) oder, wenn die Gegenregulation (RES, Fibrinolyse), z.B. bei Blockade des RES und Atherosklerose beeinträchtigt ist. Als Therapeutikum der Wahl empfiehlt er Heparin. Unsere Ergebnisse der Thrombozytenzählung nach Kontrastmittelinkubation bestätigen die anderen Veröffentlichungen. Nach der Kontrastmittelinkubation mit 54,46 mM Meglumin-Jodipamid sank die Thrombozytenzahl auf durchschnittlich 15,6% des Ausgangswertes ab. Bei Natrium/Meglumin-Amidotrizoat verringerte sich die Thrombozytenzahl auf 56% und bei Meglumin-Jothalamat auf 35% des jeweiligen Ausgangswertes. Auch bei uns stellte sich

das Jodipamid als das am stärksten wirkende Kontrastmittel heraus.

Zum Ausschluß einer elektrolytbedingten Ursache der Kontrastmittelnebenwirkungen untersuchten wir fluorimetrisch den Calciumspiegel im Serum unter steigenden Kontrastmitteldosen. Da Kontrastmittel Chelatbildner sind bzw. teilweise Chelatbildner zur Reduktion der Kontrastmitteltoxizität zugefügt werden, erschien uns eine Calciumspiegeländerung möglich. Auch wäre hier ein Ansatzpunkt zur Erklärung der bei Hirnangiographien vorkommenden tetanischen Symptomen und Konvulsionen. Unter physiologischen Dosen konnten wir jedoch keine signifikanten Veränderungen des Serumcalciumspiegels feststellen. Allerdings bestimmten wir nicht den ionisierten Anteil des Calciums, der für die beschriebenen Nebenwirkungen verantwortlich sein soll. Kutt (69,70) beschreibt einen Abfall des ionisierten Calcium- und Magnesiumanteils bis auf  $1/3$  des Ausgangswertes. Faßt man nun die Kontrastmittelnebenwirkungs-Symptome als anaphylaktoide Reaktion ohne Antigen-Antikörper-Auslösung auf, so muß man sich fragen, woher die Mediatoren (z.B. Histamin, Serotonin, Bradykinin etc.) kommen.

Es bieten sich 2 Erklärungsansätze an:

- 1) Das Release-Konzept, das von der Vorstellung ausgeht, daß die Kontrastmittel durch direkte Wechselwirkungen

mit den Membranen von Speicherorganellen (z.B. Lysosomen, Leukozytengranula, synaptische Vesikel) deren Inhaltsstoffe (z.B. Histamin, Acetylcholin, Elastase etc.) freisetzen.

2) Das Serin-Proteasenkonzept, das auf der Kontrastmittel bedingten Aktivierung des Komplementsystems, der Gerinnung, der Fibrinolyse und des kininbildenden Systems beruht. Die hierbei auftretenden Spaltprodukte können alle bekannten Kontrastmitteln Nebenwirkungen verursachen.

Normalerweise wird die Aktivität der Proteasen durch Inhibitoren (Anti-Proteasen) begrenzt. Bei Lösung der Anti-Proteasen - Proteasen Bindung oder Blockierung der Anti-Proteasen durch deren Bindung an Kontrastmittel könnte es zu überschießender Proteasenaktivität kommen.

Um festzustellen, ob Kontrastmittel die Anti-Proteasen - Proteasen Bindung beeinflussen, untersuchten wir die relativ leicht zu bestimmende  $\alpha_1$ -Antitrypsin - Trypsin Bindung. Wir konnten jedoch unter steigenden Kontrastmitteldosen nur die auch ohne Kontrastmittelwirkung zu erwartende Trypsinaktivitätskurve ermitteln.

Trotzdem muß es zu einer Aktivierung des Komplementsystems kommen, wie verschiedene neuere Arbeiten zeigen: Lang (77) berichtet über dosisabhängigen Komplementverbrauch durch Röntgenkontrastmittel. Diese inhibierten

entsprechend ihrer Protein-Bindungskapazität die Gesamt-Komplementaktivität in steigendem Maße in der Reihenfolge:Metrizoat,Jothalamat,Diatrizoat,Jodipamid und Jopanat.Daneben fand sich die Komplementaktivierung zeitabhängig.

In vivo fand sich,nach Applikation von Jothalamat bei Hunden ein Abfall der Komplementaktivität um 17% nach 3 Minuten,um 45% nach 2,5 Stunden.Tägliche Injektionen von Jothalamat bei Hunden führte zu ausgeprägten Abfällen des Serumkomplements über mehrere Tage hin. Eine Dekomplementierung mit Kobra-Gift bei Meerschweinchen beeinflusste in keiner Weise die LD<sub>50</sub> gegenüber Jodipamid.Der Autor schließt hieraus,daß die Komplementaktivierung allein nicht für die Kontrastmittelnebenwirkungen verantwortlich ist,vielmehr führt er sie als sekundären effekt auf eine Aktivierung des Gerinnungssystems im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie mit reaktiver Fibrinolyse zurück.Andererseits kann auch durch eine primäre Aktivierung des Komplementsystems durch Lyse von Zellmembranen (Endothel,Leukozyten) sekundär z.B. die Fibrinolyse und das kininbildende System aktiviert werden.

Lasser (87) berichtet über eine in vitro Aktivierung des Komplementsystems im Serum von Menschen und Hunden. 0,005 M Jodipamid bzw. 0,2 - 0,3 M Na-Jothalamat wurden zur 50%igen Aktivierung benötigt.Die Aktivierung

lief auch im Serum von Patienten ohne C2 ab, sodaß eine Nebenschlußaktivierung vorliegt. Ferner konnte die Bildung des Spaltproduktes C3b immunoelektrophoretisch, sowie die C5 Aktivierung durch hämolytische Titration nachgewiesen werden. In vivo konnte nach intravenöser Injektion von Na-Jothalamat und Meglumin-Jodipamid bei Hunden 3 Minuten nach der Injektion ein 10 - 15%iger Abfall der Komplementaktivität nachgewiesen werden. Ein Hund mit einer Idiosyncrasie gegen Jothalamat zeigte dagegen nach der Injektion einen Abfall des Komplementes auf fast 0%, der länger als 30 Minuten anhielt. Lasser berichtet weiter von diesem Hund. Klinisch trat bei insgesamt 27 verschiedenen Kontrastmittelinjektionen nur gelegentlich eine Überempfindlichkeitsreaktion auf mit Tachypnoe, Erbrechen, Antiperistaltik, Hypotension, Hyperreflexie und Reizleitungsstörungen. Während dieses Anfalls konnte im Serum ein Abfall der Na- und K-Konzentration gemessen werden, die der Autor auf die erhöhte Kapillarpermeabilität mit Elektrolytausstrom in den EZR zurückführt. Im Blutbild zeigten sich eine Eosinophilie und ein Thrombozytenabfall bis auf 10% des Ausgangswertes. Der Serumcalcium Spiegel zeigte einen Abfall um 10%. Zirkulierende Antikörper gegen Jothalamat konnten mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse nicht festgestellt werden. Hautteste konnten keine gewebegebundenen Antikörper gegen Jothalamat nachweisen.

Die bei verschiedenen Kontrastmittel-Zwischenfällen bei diesem Hund gemessenen Veränderungen der Komplementaktivität zeigten einen durchschnittlichen Abfall von ca. 14%. Klinisch schwerer imponierende Zwischenfälle zeigten deutlich stärkere Abfälle der Komplementaktivität. So fand sich ein Abfall des Gesamtkomplements auf 45% des Ausgangswertes 2,5 Stunden nach der Injektion. Lasser fand während des Kontrastmittel-Zwischenfalls einen Leukozytenabfall.

Schulze (128) berichtet aufgrund der Ergebnisse dieser und nachfolgender Untersuchungen von einer primären Wirkung der untersuchten Kontrastmittel auf das Komplementsystem im Sinne einer Nebenschlußaktivierung. Die hierfür wichtigen Ergebnisse seien kurz genannt:

1. die Aktivierung des Hagemann Faktors, 2. die Bildung von Plasmin, 3. der Komplementverbrauch durch Streptokinasepräinkubation und 4. die Hemmung des Komplementverbrauchs durch  $\epsilon$ -Aminocapronsäure. Sie zeigen, daß der nachgewiesene Komplementverbrauch zumindest mitbedingt ist durch eine Kontrastmittel induzierte Plasminbildung. Sie könnte eventuell verantwortlich sein für den aus den Untersuchungen hervorgehenden C4 Verbrauch im Hauptschluß der Komplementaktivierung.

Wichtig ist noch die Beobachtung, daß man durch Magnesiumentzug eine Inaktivierung des Komplementsystems erreicht, wie dies im Fall des Heparins geschieht. Eine heparin-

bedingte Komplementinaktivierung ließ sich durch Magnesiumgaben reaktivieren, auch konnte immunologisch dabei kein Komplementverbrauch nachgewiesen werden, wie dies bei den Kontrastmitteln der Fall war. Abschließend kann man feststellen, daß für die Auflösung von Kontrastmittel-Zwischenfällen keine einheitliche Ursache existiert. Die Aktivierung der Gerinnung, der Fibrinolyse und des Komplementsystems kann als Erklärung für eine Vielzahl der klinischen Symptome von Kontrastmittel-Zwischenfällen herangezogen werden.

### VIII. Zusammenfassung

Einleitend wird anhand der Literatur eine Übersicht über die Komplikationsraten bei Untersuchungen mit intravasal applizierbaren jodhaltigen Kontrastmitteln gegeben und anschließend, nach Beschreibung der chemischen Struktur und des Metabolismus einiger Kontrastmittel, folgt die Schilderung der klinischen Symptomatik der allgemeinen und lokalisierten Kontrastmittelunverträglichkeitsreaktionen.

Es wurde versucht, die Vielzahl der Nebenwirkungen auf eine Primärreaktion zurückzuführen. Hierfür wurden 3 Teilkomponenten untersucht:

#### 1. $\alpha_1$ -Antitrypsin - Trypsin

Wir bestimmten nach Kontrastmittelinkubation mit steigenden Dosen die Trypsinaktivität und erwarteten eine Aktivierung von Trypsin als Ausdruck einer Bindung von  $\alpha_1$ -Antitrypsin an Kontrastmittel oder der Beeinflussung der Bindung zwischen Antiprotease und Protease. Es konnte jedoch nur die auch ohne Kontrastmittel zu erwartende Hemmkurve erstellt werden.

#### 2. Serumcalcium

Um eine elektrolytbedingte Veränderung der schon bekannten Blutgerinnungsstörung auszuschließen, wurde der Calciumspiegel nach Kontrastmittelinkubation bestimmt, der sich jedoch nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert veränderte.

### 3. Thrombozyten

Es wurden die Thrombozyten nach Inkubation mit Kontrastmitteln gezählt, wobei wir bei allen untersuchten Kontrastmitteln einen signifikanten Abfall fanden, am stärksten bei Jodipamid (auf ca. 15,6% des Ausgangswertes), am schwächsten bei Amidotrizoat (auf ca. 56% des Ausgangswertes).

Betrachtet man den Gerinnungsstatus nach Kontrastmittelapplikation, so liegt eine Verbrauchskoagulopathie mit Hyperfibrinolyse vor. Unter Einbeziehung der neueren Literatur wird deutlich, daß es zur Aktivierung von Gerinnungs- und Komplementsystem, sowie zur Fibrinolyse kommt, wobei der genaue Ablauf dieser Aktivierung noch aufgeklärt werden muß.

Literaturverzeichnis

1. AMBERG, J.R., R.S. JONES, A. MOSS, S. GONSLAY,  
H. GOLDBERG:  
Effect of Vagotomy on Gallbladder Size and Contractility  
in the Dog.  
Invest. Radiol. Vol. 8, 6, (1973), 371
2. ANDREN, L., G. THEANDER:  
Excentric Contraction of Gallbladder in Cholecystography.  
Acta Radiol. 49, (1958), 464
3. ANDREN, L., G. THEANDER:  
Influence of some Cholecystographic Media on the Size  
of Gallbladder.  
Acta Radiol. 55, (1961), 217
4. ANSELL, G.:  
Adverse Reactions to Contrast Agents. Scope of the  
Problem.  
Invest. Radiol. 5, (1970), 374
5. ARKLESS, R.:  
Gallbladder Seen in Excretory Urography.  
J. Urol. 102 (1969), 765
6. BACHMANN, D., P. SCHAEFFER:  
Die Niere in radiologischer Sicht.  
Med. Mitteilungen "Schering" 29, 1, (1968)

7. BANKS, D.L., E.B. RAFFERTY, S. ÖRAM:  
Evaluation of Contrast Media Used in Coronary Angiography.  
Brit. Heart. J. 31, (1969), 645
8. BENCHIMOL, A., E.M. McNALLY:  
Haemodynamic and Electrocardiographic Effects of Selective Coronary Angiography in Man.  
New Engl. J. Med. 274 (1966), 1217
9. BENNHOLD, H., H. OTT, M. WIECK:  
Unterschiede in der Proteinbindungskapazität der Serumeiweiße für hepatotrope und nephrotrope Kontrastmittel.  
Deutsch. Med. Wschr. 15, (1950), 11
10. BERDON, W.E., R.H. SCHWARTZ, J. BECKER, D.H. BAKER:  
Tamm-Horsecall-Proteinuria: Its Relationship to Prolonged Nephrogram in Infants and Children and to Renal Failure in Adults with Multiple Myeloma.  
Radiology 92, (1969), 714
11. BERK, R.H., P.M. LOEB, L.E. GOLDBERGER, J. SOKOLOFF:  
Oral Cholecystography with Jopanoic Acid.  
New Engl. J. Med. 290, 4, (1974), 204
12. BERNSTEIN, E.F., R.L. EVANS:  
Physicochemical Properties of Blood Following Exposures to Methylglucamine, Jodipamid and other Contrast Media.  
Acta Radiol. 2, (1964), 401
13. BERNSTEIN, E.F.:  
The Respiratory Factor in Angiographic Media Toxicity.  
Radiology 84, (1965), 670

14. BERNSTEIN, E.F., H. GANS:  
Anticoagulant Activity of Angiographic Contrast Media.  
Invest. Radiol. 1, (1969), 162
15. BJÖRK, L.:  
Effect on Erythrocytes of Large Doses of Contrast  
Medium in Clinical Angiocardiology.  
Acta Radiol. Diagn. 10, (1970), 151
16. BLASCHKE, T.F., K.L. MELMON:  
Klinische Bedeutung der pharmakologischen Wirkungen  
von Röntgenkontrastmitteln.  
Internist 15, (1974), 439
17. BLAUFox, M.D., D.R. SANDERSON, W.N. TAUXE, K.G. WAKIM,  
A.L. ORVIS:  
Plasmatic Diatrizoate J<sup>131</sup> Disappearance and Glomerular  
Filtration in the Dogs.
18. BOECKEM, F.K., H.F. HIRSCHBIEGEL:  
Komplikationen bei Femoralis-, Vertebralis- und  
Brachialisgegenstromarteriographie.  
Nervenarzt 41, 11, (1970), 566
19. BORN, G.V.R.:  
Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate  
and its Reversal.  
Nature 194, (1962), 927
20. BRASCH, R.C., S.D. ROCKOFF, C. KUHN, M. CHRAPLYVY:  
Contrast Media as Histamine Liberators. Histamine Release  
into Venous Plasma During Intravenous Urography in Man.  
Invest. Radiol. 5, (1971), 510

21. BRISMAR, J., P. LINDGREN, G.F. SALTZMANN:  
Joglycamide as a Contrast Medium for Intravenous  
Cholegraphy.  
Acta Radiol. Diagn. 11, (1971), 129
22. BRODY, M.L., H.W. FISCHER:  
Angiographic Analysis of Renal Vasoconstriction.  
Am. J. Physiol. 207, (1964), 495
23. BROMAN, T., O. OLSSON:  
The Tolerance of Cerebral Blood-Vessels to a Contrast  
Medium of the Diotrast Group. An Experimental Study of  
the Effect on the Blood-Brain Barrier.  
Acta Radiol. 30, (1948), 326
24. BROWN, D.L.:  
Complement and Coagulation.  
Progr. Immun. II, 1, (1974), 191
25. BROWN, R., S.H. RAHIMTOOLA, G.D. DAVIS, H.J.C. SWAN:  
The Effect of Angiocardiographic Contrast Medium on  
Circulatory Dynamics in Man: Cardiac Output During  
Angiocardiography.  
Circulation 31, (1965), 234
26. CALDICOTT, W.J.H., N.K. HOLLENBERG, H.L. ABRAMS:  
Characteristics of Response of Renal Vascular Bed  
to Contrast Media. Evidence for Vasoconstriction  
induced by Renin-Angiotensin System.  
Invest. Radiol. 5, (1970), 539

27. CARSON, R.P., W.J. WEBER, W.S. WILSON:  
Effect of Selective Coronary Arteriography on Myocardial  
Blood Flow in the Intact Dog.  
Am. J. Med. Sci. 257, (1969), 228
28. CHAMBERS, D.A., E.W. SALZMAN, L.L. NERI:  
Platelet Nucleotide Metabolism and Platelet Aggregation.  
Exp. Biol. Med. 3, (1968), 62
29. CHAPLIN, H., F. CARLSON:  
Changes in Human Red Blood Cells During in Vitro  
Exposure to Some Contrast Media.  
Am. J. Roentgen 86, (1961), 1127
30. CHIBA, W., H. POKIESER:  
Zur Verwendung von Jodamid als Roentgenkontrastmittel.  
Wien. Med. Wschr. 121, (1971), 75
31. COEL, M.N., E.C. LASSER:  
A Pharmacological Basis for Peripheral Vascular  
Resistance Changes with Contrast Media.  
Amer. J. Roentg. 111, (1971), 802
32. CRAWFORD, E.S., A.C. BEALL, J.H. MOYER, M.D. DEBAKEY:  
Complications of Aortography.  
Surg. Gynec. Obst. 104, (1957), 129
33. DAVIDSON, A.J., J. BECKER, N. ROTHFIELD, G. UNGER,  
D.R. PLOCH:  
An Effect of High Dose Urography on Previously  
Impaired Renal and Hepatic Function.  
Radiology 97, (1970), 249

## 34. DOUST, B.D., H.W. FISCHER:

Comparison of Cerebral Toxicity of Monomer and Trimer  
Form of Sodium Jothalamate.

Brit. J. Radiol. 44, (1971), 764

## 35. DUDZINSKY, P.J., A.F. PERONE, M. PERSOFF, E.F. CALLAGHAN:

Acute Renal Failure Following High Dose Excretory  
Urography in Dehydrated Patients.

J. Urol. (Baltimore) 106, (1971), 619

## 36. DURBACH, U.C.:

Erhöhte Bromsulphthaleinretention nach Cholecystographie.

Schweiz. Med. Wschr. 92, (1971), 619

## 37. ELWOOD, C.H.M., A.M. WALKER:

The Measurement of Glomerular Filtration Rate with  
 $J^{125}$  Sodium Jothalamate.

Brit. J. Radiol. 40, (1967), 581

## 38. ENGEVIK, L.:

Influence of Angiographic Contrast Media on the Liver,  
Experimental and Chemical Study of Triiodized Contrast  
Media with Special Emphasize on Problems Connected with  
Surgery.

Acta chirurg. Scand. Suppl. 392

## 39. EVENSEN, H., J.O. SKAL:

Cell Injury and Cell Regeneration in Selective Renal  
Arteriography in Rabbits. A Preliminary Report.

Invest. Radiol. 6, (1971), 299

40. FISCHER, H.W., J.W. ECKSTEIN:

Comparison of Cerebral Angiographic Contrast Media by their Circulatory Effects. An Experimental Study. Amer. J. Roentgen. 86, (1961), 166

41. FISCHER, H.W., J.W. ECKSTEIN:

Comparison of the Cardiovascular Effects of Contrast Media in Cerebral Angiography in Man. J. Neurosurg. 19, (1962), 943

42. FISCHER, H.W., S.H. CORNALL:

The Toxicity of the Sodium and Methylglucamine Salts of Diatrizoate, Jothalamate and Metrizoate. An Experimental Study of their Circulatory Effects Following Intracarotid Injection.

Radiology 85, (1965), 1013

43. FISCHER, H.W., S.R. REUTER, N.P. MOSCOW:

Further Toxicity Studies with Methylglucamine Contrast Agents.

Invest. Radiol. 3, (1968), 324

44. FISCHER, H.W., H.C. REDMAN:

Comparison of a Sodium-Methylglucamine Diatrizoate Contrast Medium of Minimal Sodium Content with a Pure Methylglucamine Diatrizoate Preparation.

Invest. Radiol. 6, (1971), 115

45. GENSINI, G.G., S. DIGIORGI:

Myocardial Toxicity of Contrast Agents Used in Angiography.

Radiology 82, (1964), 122

46. GILLENWATER, J.Y.:  
Reactions Associated with Excretory Urography.  
Current Concepts.  
J. Urol. 106, (1971), 122
47. GOMBERT, H.J., H.A. HÖTZL:  
Das Verhalten der Serumenzyme nach Verabreichung von  
Gallenkontrastmitteln.  
Fortachr. Roentgenstr. 105, (1966), 727
48. GRIGGS, D.M.J., Y. NAKAMURA, R.L.A. LEUNESSEN,  
H. KASPARIAN, P. NOVACK:  
Effects of Radio-Paque Material on Phasic Coronary  
Flow and Myocardial Oxygen Consumption.  
Clin. Res. 14, (1966), 247
49. HAANEN, C.:  
Haemostasis - General Aspects.  
Exp. Biol. Med. 3, (1968), 1
50. HADDING, U., D. BITTER-SUERMAN:  
Das Komplementsystem und seine Funktion.  
Dtsch. Ärzteblatt 13, (1974), 932
51. HAUGEN, O.D., M.J. BRINDLE:  
Effects of Contrast Media upon Blood Coagulation.  
J. Canad. Assoc. Radiol. 9, 21, (1971), 146
52. HELLEM, A., P.A. OWREN:  
The Mechanism of the Hemostatic Function of  
Blood Platelets.  
Acta Haemat. 31, (1964), 230

## 53. HEMMATI, A., A. ADLER:

Über den Einfluß der Kontrastmittelzusammensetzung  
auf die Nierenfunktion bei Infusionspyelographie.

Med. Welt 22/38, (1971), 221

## 54. HERMS, H.J., H. WITT, K. HEMSENDORF:

Die Infusions-Cholegraphie - Pharmakokinetik  
und Klinik.

Fortschr. Röntgenstr. 111, 2, (1969), 221

## 55. HERMS, H.J., V. TAENZER:

Infusionsurographie, methodische Variationen und ihre  
Bedeutung für die Ausscheidungskinetik.

Radiologe 7, (1967), 221

## 56. HERMS, H.J.:

Häufigkeit, Ursache und Therapie der Kontrastmittel-  
zwischenfälle.

Knappschaftsarzt 39, (1970), 55

## 57. HILAL, S.K.:

Hemodynamic Changes Associated with the Intraarterial  
Injection of Contrast Media - New Toxicity Tests  
and a New Experimental Contrast Medium.

Radiology 86, (1966), 615

## 58. HILDNER, F.J., B. SCHERLAG, P. SAMMET:

Evaluation of Renografin M 76 as a Contrast Agent  
for Angiocardiology.

Radiology 100, (1971), 329

## 59. JOHNSON, J.H., M.H. KINSLEY:

Intravascular Agglutination of the Flowing Blood  
Following the Injection of Radiopaque Contrast Media.  
Neurology 12, (1962), 560

## 60. KAPLAN, A.P., W. VOGT:

Relation of Complement with Other Plasma Enzyme Systems.  
Progr. Immun. II, 1, (1974), 975

## 61. KELLEY, W.:

Uricosuria and X-Ray Contrast Agents.  
New Engl. J. Med. 284, 17, (1971), 975

62. KERP, L., H. KASEMIR, D. AUST, H. ZAHRADNIK, P. LEU,  
H. WEISSELEDER:

Intrakutane Vortestung und gezielte Prophylaxe der  
Nebenwirkungen von i.v. angewendeten Röntgen-  
kontrastmitteln.  
Dtsch. Med. Wschr. 5, (1970), 197

## 63. KILLEN, D.A., E.M. LANCE:

Experimental Evaluation of the Toxicity of Hypaque,  
Urokon and Thoro-Thrast. Incident to their Use of  
Aortografic Contrast Media.  
Surgical Forum 9, (1958), 337

## 64. KLEIN, W., H.J. WICHMANN:

Untersuchungen zur Nierentoxizität eines Gallen-  
röntgenkontrastmittels mit der PAH- und Inulin-clearance.  
Arzneim. Fortschr. 16, (1966), 1349

65. KLOSTER, F.E., W.G. FRESIN, G.S. GREEN, M.P. JUDKINS:  
Effects of Coronary Arteriography on Myocardial  
Blood Flow.  
Circulation 46, (1972), 438
66. KNOEFEL, P.K.:  
The Nature of the Toxic Action of Radiopaque  
Diagnostic Agents.  
Radiology 71, (1958), 13
67. KÖHLER, R., J. EDGREN:  
Gallbladderfilling by Urographic Sodium Metrizoate.  
Acta Radiol. Diagn. 12, (1972), 184
68. KROVETZ, J.L., P.A. GRUMBAR, H. SCHUYLER,  
A.V. MORGAN, G.L. SCHIEBLER:  
Complications Following the Use of 4 Angiographic  
contrast Media in Infants and Children.  
Invest. Radiol. 4, (1969), 13
69. KUTT, H., F. MCDOWELL:  
Effects of Iodinized Contrast Media upon Electrolytic  
Molalities of Blood Proteins and Lipoproteins.  
J. Lab. a. Clin. Med. 59, (1962), 276
70. KUTT, H., T.H. MILHORAT, F. MCDOWELL:  
The Effect of Iodinized Contrast Media Upon Blood  
Proteins, Electrolytes and Red Cells.  
Neurology 13, (1963), 492
71. KUTZNER, J., K.H. VAN DE WEYER:  
Untersuchung der Serumkontrastmittelkonzentration  
bei Angiographien mittels  $J^{131}$ -markiertem Kontrast-  
mittel.  
Fortschr. Roentgenstr. 114, (1971), 74

72. LAGEMANN, K.:  
Herzrhythmusstörungen nach Nierenkontrastmitteln.  
Deut. Med. Wschr. 97, 7, (1972), 258
73. LANG, E.K.:  
Clinical Evaluation of Side-Effects of Radiopaque  
Contrast Media Administred Via Intravenous and  
Intra-Routes in the Same Patient. A Preliminary Report.  
Radiology 85, (1965), 666
74. LANG, J.H., E.C. LASSER:  
Spectrophotometric Studies of Binding of Trypan Blue  
to Bovine Serum Albumin.  
Biochem. J. 6, (1967), 2403
75. LANG, J.H., E.C. LASSER:  
Nonspecific Inhibition of Encymes by Organic Contrast  
Media.  
J. Med. Chem. 14, (1971), 233
76. LANG, J.H., E.C. LASSER, E.B. TALNER, S. LYON, M. COEL:  
Inorganic Jodide in Contrast Media.  
Invest. Radiol. 9, (1974), 5
77. LANG, J.H., E.C. LASSER, W.P. KOLB:  
Activation of Serum Complement by Contrast Media.  
Invest. Radiol. 11, (1976), 303
78. LASSER, E.C., R.S. FARR, T. FUJIMAGARI, W.M. TRIPP:  
The Significance of Protein Binding of Contrast  
Media in Roentgen Diagnosis.  
Am. J. Roentg. 87, (1962), 338

79. LASSER, E.C., G. ELIZONDO-MARTEL, R.C. GRANKE:  
Potentiation of Pentobarbital Anaesthesia by  
Competitive Protein Binding.  
Anaesthesiology 24, (1963), 665
80. LASSER, E.C., J.H. LANG:  
Inhibition of Acetylcholinesterase by some  
Organic Contrast Media.  
Invest. Radiol. 1, (1966), 237
81. LASSER, E.C.:  
Basic Mechanisms of Contrast Media Reactions.  
Theoretical and Experimental Considerations.  
Radiology 91, (1968), 63
82. LASSER, E.C., J.H. LANG:  
Are Contrast Media Histamine Releasers?  
Invest. Radiol. 5, (1970), 277
83. LASSER, E.C., J.H. LANG:  
Contrast-Protein Interactions.  
Invest. Radiol. 5, (1970), 446
84. LASSER, E.C., J.H. LANG:  
Physiologic Significance of Contrast-Protein  
Interactions. A Study In Vitro of Some Enzyme Effects.  
Invest. Radiol. 5, (1970), 514
85. LASSER, E.C., A. WALTERS, S.R. REUTER, J.H. LANG:  
Histamine Release by Contrast Media.  
Radiology 100, (1971), 683
86. LASSER, E.C.:  
Contrast Material Toxicity.  
Amer. J. Roentg. 113, (1971), 683

87. LASSER, E.C., M. SOVAK, J.H. LANG:  
Development of Contrast Media Idiosyncrasy  
in the Dog.  
Radiology 119, (1976), 91
88. LEHAN, P.H., H.A. OLDEWURTEL:  
Myocardial Water Shifts Induced by Coronary Arteriography.  
J. Clin. Invest. 42, (1963), 950
89. LELEK, L.:  
Die Wirkung i.v. verabreichter Kontrastmittel auf  
die Niere.  
Fortschr. Röntgenstr. 114, (1971), 367
90. LINDGREN, P., G.F. SALTZMANN:  
Effects of Intravenous Administration of Urographic  
and Cholegraphic Contrast Media on Blood Pressure  
and Peripheral Circulation.  
Acta Radiol. 57, (1962), 341
91. LIVINGSTON, A., T. SOORYAMOORTHY, J. GRIFFIN:  
Anticholinesterase and Hypotensive Effects of Some  
Intravenous Contrast Media.  
Invest. Radiol. 9, (1974), 282
92. LÖHR, E., H.B. MAKOWSKIE, C. FIEBACH:  
Über die Verträglichkeit von Kontrastmitteln bei Arterio-  
grammen unter Berücksichtigung des Blut-Elektrolyt-  
stoffwechsels.  
Fortschr. Röntgenstr. 116, (1972), 367

93. LÜSCHER, E.F.:  
Biochemistry of Viscous Metamorphosis and Clot Retraction  
Exp. Biol. Med. 3, (1968), 112
94. MANN, M.R.:  
The Pharmacology of Contrast Media.  
Proc. Roy. Soc. Med. 54, (1961), 473
95. MARGOLIS, G., J.M. BOURNE, W. BOGDANOWICZ, E.E. ELLINGTON:  
Pathogenesis of Contrast Medium Injury. In Vivo Studies with Fluorescein Angiography.  
J. Neuropath. Exp. Neurol. 28, (1969), 155
96. MARGOLIS, G.:  
PATHOGENESIS of Contrast Media Injury: Insights Provided by Neurotoxicity Studies.  
Invest. Radiol. 5, (1970), 392
97. MAURER, H.J.:  
Zur Ätiologie und Therapie von Kontrastmittelzwischenfällen.  
Fortschr. Röntgenstr. 92, (1960), 60
98. MAURER, H.J., H. BRÜSTER:  
Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren in vivo durch trijodierte Röntgenkontrastmittel.  
Röntgen Bl. 25, (1972), 116
99. MCAFFEE, J.G., J.K.V. WILSON:  
Review of Complications of Translumbar Aortography.  
Am. J. Roentgen. 75, (1956), 956

100. MCAFFEE, J.G.:

A Survey of Complications of Abdominal Aortography.  
Radiology 68, (1957), 825

101. MCDOWELL, F.:

In Discussion of Complications of Arteriography.  
Cerebral Vascular Diseases, 3. Conference. Edited by  
MILLIKAN, C.H., SIEKERT, R.G., WHISNANT, J.P.  
New York, Grune & Stratton (1961), pp. 33

102. MEIßEL, P.:

Intravenöse Cholegraphie.  
Med. Mitteilungen "Schering" Juni 1974

103. METYS, R., A. HORNYCH, B. BURIANOVA:

Die Nierenfunktion nach abdomineller Aortographie  
mittels verschiedener trijodierter Kontrastmittel.  
Fortschr. Röntgenstr. 115, (1971), 201

104. MORINO, F.:

Gefahren und Komplikationen. Röntgendiagnostik der  
Leber.  
III Springer Verlag 7, 60

105. MUDD, J.G., J.C. WONG, J.P. WYATT:

An Experimental Study of Toxic Factors in  
Angiocardiography.  
Surg. Forum. 6, (1957), 262

106. MÜLLER, K.H., M. HETTLER, R. GERHARD:

Blutgerinnungsveränderungen durch Röntgenkontrast-  
mittel.  
Beiträge z. Klin. Chir. 219, (1971), 138

## 107. PATTINSON, J.N.:

Sodium Metrizoate, Clinical Experience with a New Contrast Medium in Angiocardiology.

Brit. J. Radiol. 35, (1962), 824

## 108. PENDERGRASS, E.P., J.P. HODES, R.L. TONDREAU,

C.C. POWELL, E.D. BURDICK:

Further Consideration of Deaths and Unfavorable Sequelae Following the Administration of Contrast Media in Urography in the United States.

Am. J. Roentgenol. 74, (1955), 262

## 109. PENDERGRASS, H.P., R.L. TONDREAU, E.P. PENDERGRASS,

D.J. RITCHIE, E.A. HILDRETH:

Reactions Associated with Intravenous Urography: Historical and Statistical Review.

Radiology 71, (1958), 1

## 110. PENRY, J.B., A. LIVINGSTON:

A Comparison of Diagnostic Effectiveness and Vascular Side-Effects of Various Diatrizoate Salts Used for Intravenous Pyelography.

Clin. Radiol. 23, (1972), 362

## 111. PERONI, F., P. SCHIANTARELLI:

Effects of Jodinated Contrast Media on Red Blood Cells; Effects of Some Drugs on Alteration Induced by Meglumine Acetrizate.

Invest. Radiol. 8, (1973), 205

112. PILLAY,V.K.G.,P.C. ROBBINS,F.D. SCHWARTZ:  
Acute Renal Failure Following Intravenous Urography  
in Patients with Long Standing Diabetes Mellitus.  
Radiology 95, (1970), 633
113. RASSMUSSEN,T.:  
Arteriografik leverdiagnostik.  
Nord. Med. 76, (1966), 1414
114. READ,R.C.,M. MEYER:  
The Role of Red Cell Agglutination in Aortographic  
Complications.  
Surg. Forum 10, (1959), 472
115. ROCKOFF,S.D.,R. BRASCH,C. KUHN,M. CHRAPLYVY:  
Contrast Media as Histamine Liberators I.Mast Cell  
Histamine Release In Vitro by Sodium Salts of  
Contrast Media.  
Invest. Radiol. 5, (1970), 503
116. ROCKOFF,S.D.,R. BRASCH,M. CHRAPLYVY,R. FELDHAU:  
Contrast Media as Histamine Liberators III.Histamine  
Release and Some Associated Effects During Pulmonary  
Angiography in Dogs.  
Invest. Radiol. 6, (1971), 110
117. ROCKOFF,S.D.,C. KUHN,M. CHRAPLYVY:  
Contrast Media as Histamine Liberators V.Comparison  
of In Vitro Mast Cell Histamine Release by Na/Methyl-  
glucamin.  
Invest. Radiol. 7, (1972), 177

118. ROCKOFF, S.D., C. AKER:  
Contrast Media as Histamine Liberators VI. Arterial  
Plasma Histamine and Hemodynamic Responses Following  
Angiocardiography in Man.  
Invest. Radiol. 7, (1972), 403
119. RUSSEL, S.B., T. SHEWOOD:  
Monomer/Dimer Contrast Media in the Renal Circulation:  
Experimental Angiography.  
Brit. J. Radiol. 47, (1974), 268
120. SANDSTRÖM, C.:  
Reactions From Contrast Media and the Allergy Concept.  
Acta Radiol. 44, (1955), 233
121. DOS SANTOS, R.A., R.A. LAMAS, M.P. CALDAS:  
Arteriographie des Membres et de l'Aorte Abdominale.  
Masson et Cie, Paris 1931
122. SCHERUMLY, W.:  
Die heterotope Ausscheidung von Nierenkontrastmitteln.  
Fortschr. Röntgenstr. 89, 2, (1958), 220
123. SCHIANTARELLI, P., F. PERONI:  
Effects of Jodinated Contrast Media on Red Blood Cells .  
Invest. Radiol. 8, (1973), 199
124. SCHMID, H.W.:  
Untersuchungen der Toxizität, der physikalisch-  
chemischen Eigenschaften und der haemolytischen  
Aktivität von trijodierten Röntgenkontrastmittel-  
salzen in wässrigen Lösungen I.  
Pharm. Acta Helv. 46, 3, (1971), 134

## 125. SCHMID, H.W.:

Untersuchungen der Toxizität, der physikalisch-chemischen Eigenschaften und der haemolytischen Aktivität von trijodierten Röntgenkontrastmittelsalzen in wässrigen Lösungen II.

Pharm. Acta Helv. 46, 4, (1971), 210

## 126. SCHULZE, B., P. RIESTER, D. BLANKE, K. FEES, G. LENHARD:

Die Wirkung trijodierter Röntgenkontrastmittel auf Gerinnung, Fibrinolyse und Thrombozyten.

Noch nicht veröffentlicht.

## 127. SCHULZE, B., G. HÄRTING, P. RIESTER, H. WITTE, D. BLANKE:

Complement Mediated Adverse Reactions of Trijodinated Contrast Media.

Noch nicht veröffentlicht.

## 128. SCHULZE, B., G. HÄRTING, P. RIESTER, D. BLANKE, H. WITTE, G. HAUENSTEIN, G. KOTTHAUS:

In vivo und in vitro Versuche zur Wirkung trijodierter Röntgenkontrastmittel auf Gerinnung, Fibrinolyse und Komplementsystem.

Noch nicht veröffentlicht.

## 129. SHERWOOD, T., J.P. LAVENDER:

Does Renal Blood Flow Rise or Fall in Response to Diatrizoate?

Invest. Radiol. 8, (1973), 199

## 130. SIEGENTALER, W.:

Klinische Pathophysiologie.

2. Auflage 1973, Thieme Verlag

## 131. SIEMENSEN, H.C., H.J. AUGUSTIN:

Untersuchungen zur Pharmakokinetik eines hepatotropen und eines renotropen Röntgenkontrastmittels unter Hämodialyse.

Fortschr. Röntgenstr. 116, 6, (1972), 799

## 132. SÖRENSEN, S.E.:

Changes in Vascular Permeability After Local Application of Roentgen Contrast Media in the Hamster Cheek Pouch.

Acta Radiol. 11, (1971), 274

## 133. SOKOLOFF, J., R.N. BERK, J.H. LANG, E.C. LASSER:

The Rule of Y/Z Hepatic Proteins in the Excretion of Radiographic Contrast Materials.

Radiology 106, (1973), 519

## 134. SOKOLOFF, J., L.B. TALNER:

The Heterotopic Excretion of Sodium Iothalamate.

Brit. J. Radiol. 46, (1973), 519

## 135. SVOBODA, M., J. FIALA:

Morphologische Veränderungen der Erythrozyten nach verschiedenen wasserlöslichen jodhaltigen Kontrastmitteln.

Radiologe 4, (1964), 404

## 136. TAENZER, V., H.J. HERMS:

Kontrastmittelelimination bei Niereninsuffizienz.

Radiologe 9, 10, (1969), 367

137. TALNER, L.B., A.J. DAVIDSON:  
Renal Hemodynamic Effects of Contrast Media.  
Invest. Radiol. 3, (1968), 310
138. TALNER, L.B., A.J. DAVIDSON:  
Effect of Contrast Media on Renal Extraction of PAH.  
Invest. Radiol. 5, (1970), 301
139. TALNER, L.B., J.H. LANG, E.C. LASSER:  
Elevated Salivary Iodine and Salivary Gland  
Enlargement Due to Iodinated Contrast Media.  
Am. J. Roentgen. 112, (1971), 380
140. TALNER, L.B., H.N. RUSHMER, M. COEL:  
The Effect of Renal-Artery Injection of Contrast  
Media on Urinary Enzyme Excretion.  
Invest. Radiol. 7, (1972), 311
141. TALNER, L.B., M. COEL, J.H. LANG:  
Salivary Secretion of Iodine After Urography,  
Further Evidence of In Vivo Deiodination and  
Salivary Secretion of Contrast Media.  
Radiology 106, (1973), 263
142. TONIOLA, G., L. BUJA:  
Risultati di una Ischiasta Nazionale Sugli Incidenti  
Mortali da Iniezione di Mezzi di Contrasto Organo-  
iodata.  
Radiol. 7, (1966), 625
143. WALSH, P.C., R.C. GILLEN, J.E. LECKY:  
Aortography in Experimental Renal Failure. Evaluation  
of Contrast Media Toxicity.  
Radiology 97, (1970), 33

144. WEISS, H. J.:

Platelet Physiology and Abnormalities of Platelet Function.

New Engl. J. Med. 283, (1975), 580

145. WELLEK, B., W. OPFERKUCH:

Die klinische Bedeutung des Komplements.

Dtsch. Med. Wschr. 98, (1973), 2356

146. WICHMANN, H. J., W. KLEIN:

Die orale Cholegraphie.

Med. Mitteilungen "Schering" 31,1, (1970)

147. WILLENBRINK, J., K. H. KIMBEL:

Über den Ausscheidungsmechanismus von Harnkontrastmitteln.

Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 236, (1959), 16

## Lebenslauf

Am 31. Juli 1950 wurde ich als drittes Kind des Rektors August Fees und seiner Ehefrau Katharina geb. Laun in Worms geboren.

In Worms - Hochheim besuchte ich von Ostern 1957 bis Ostern 1961 die Volksschule.

Im Juni 1970 bestand ich am Gauß - Gymnasium in Worms das Abitur.

Im Wintersemester 1971 nahm ich an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz das Medizinstudium auf.

1972 bestand ich hier das Vorphysikum, 1973 das Physikum. Zum Wintersemester 1973 wechselte ich an die Philipps Universität in Marburg.

Hier bestand ich 1974 den ersten, 1976 den zweiten und 1977 den letzten Teil der ärztlichen Prüfung.

Am 21.11.1977 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Meine akademischen Lehrer waren an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz die Herren Professoren und Dozenten:

Baumgarten, Beyermann, Ehrenbrand, Frey, Grote, Heischkel-  
Artelt, Höhn, Klages, Langen, Laven, Mayet, Müller, Risler,  
Rothe, Schmidt, Thews, Watzka, Zahn.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps Universität in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Buchholz, Dombrowski, Exner, Friederich, Hamelmann, Heß,  
Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Ihm, Jacob, Kaffarnik, Karl,  
Klaus, Kleinsasser, Knoll, Koransky, Kuni, Lange, Martini,  
Oepen, Pohlen, Riecken, Rodeck, Schmitz-Moormann, Schüffel,  
Siegert, Siegrist, Straub, Stutte, Thoenes, Wendt, Willen-  
bockel.







